



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



SÉRIE « LES VOIES AÉRIENNES DISTALES DANS LA BPCO »  
Coordonnée par D. Dusser et N. Roche

## Prise en charge thérapeutique de l'atteinte des voies aériennes distales dans la BPCO

Treatment of distal airways involvement in COPD

P. Devillier<sup>a</sup>, G. Jebrak<sup>b</sup>, H. Morel<sup>c</sup>, T. Chinet<sup>d</sup>,  
A. Didier<sup>e</sup>, N. Roche<sup>f,\*</sup>

<sup>a</sup> UPRES EA 220, pôle des maladies respiratoires, hôpital Foch, 11, rue Guillaume-Lenoir, 92150 Suresnes, France

<sup>b</sup> Pneumologie, hôpital Bichat, 75018 Paris, France

<sup>c</sup> Fédération de pneumologie, centre hospitalier Broussais, 35400 Saint-Malo, France

<sup>d</sup> Service de pneumologie, hôpital Ambroise-Paré, université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, AP-HP, 92104 Boulogne, France

<sup>e</sup> Service de pneumologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France

<sup>f</sup> Service de pneumologie et réanimation, hôpital de l'Hôtel-Dieu, université Paris Descartes, AP-HP, 1, place du Parvis-de-Notre-Dame, 75004 Paris, France

Reçu le 16 janvier 2011 ; accepté le 6 août 2011

Disponible sur Internet le 6 novembre 2011

### MOTS CLÉS

BPCO ;  
Inflammation ;  
Voies aériennes  
distales ;  
Bronchodilatateurs ;  
Corticostéroïdes ;  
Phosphodiesterase 4

### Résumé

**Introduction.** — La prise en charge médicamenteuse actuelle de la BPCO fournit des effets incomplètement satisfaisants en termes d'amélioration des symptômes, de la tolérance à l'exercice, de la fréquence des exacerbations et de la qualité de vie. Une explication possible serait que les traitements actuels ciblent mal les voies aériennes distales (VAD), pourtant très impliquées dans l'obstruction bronchique et ses conséquences (distension...).

**État des connaissances.** — De nombreux traitements utilisés dans la BPCO sont susceptibles d'effets sur les VAD : bronchodilatateurs, corticostéroïdes, voire mucomodificateurs et antibiotiques. Ces effets sont pourtant mal connus.

**Perspectives.** — De nouveaux traitements ciblant plus spécifiquement les mécanismes de l'inflammation, du stress oxydant et du remodelage en cause dans la BPCO pourraient s'avérer utiles dans sa prise en charge, mais la plupart sont encore aux stades initiaux de leur développement. Des progrès peuvent aussi venir de l'amélioration des dispositifs d'inhalation, dirigés plus particulièrement vers les VAD.

**Conclusions.** — L'amélioration de la prise en charge de la BPCO peut passer par des progrès en termes de molécules comme de mode d'administration.

© 2011 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.roche@htd.aphp.fr (N. Roche).

**KEYWORDS**

COPD;  
Inflammation;  
Distal airways;  
Bronchodilators;  
Corticosteroids;  
Phosphodiesterase 4

**Summary**

*Introduction.* — The current pharmacological treatment of COPD provides only partial beneficial effects on symptoms, exercise tolerance, frequency of exacerbations and quality of life. This could be related to poor targeting of the distal airways by current treatments, yet these airways are particularly involved in airflow obstruction and its consequences such as hyperinflation.

*Background.* — Many treatments used in COPD could have effects on distal airways, including bronchodilators, corticosteroids, mucolytics and antibiotics. However, these possible effects remain poorly understood.

*Viewpoints.* — New treatments targeting more specifically the mechanisms of inflammation, oxidative stress and tissue remodeling that characterize COPD, could prove useful in its management, but most are still only in the early stages of their development. Advances could also come from improvements in inhalation devices, delivering more of the medication to the distal airways.

*Conclusions.* — Improvement in the management of COPD could come from progress in terms of both molecules and their mode of administration.

© 2011 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le traitement pharmacologique de la BPCO repose essentiellement sur les bronchodilatateurs inhalés et les associations fixes de corticostéroïdes et de bêta<sub>2</sub>-agonistes de longue durée d'action [1]. Les bronchodilatateurs sont largement indiqués, dès qu'il existe une dyspnée d'exercice. Les indications des associations fixes sont plus restreintes, correspondant à la population dans laquelle un bénéfice cliniquement pertinent a été mis en évidence dans les essais cliniques : malades dont le VEMS est inférieur à 50 % (budésonide + formotérol) ou 60 % (salmétérol + fluticasone) et qui présentent des exacerbations répétées et des symptômes malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Les objectifs de l'administration de médicaments dans la BPCO sont surtout de soulager la dyspnée et de réduire la fréquence des exacerbations, améliorant par-là la qualité de vie. Les données de larges études sur plusieurs années suggèrent aussi une efficacité de certaines molécules au moins (tiotropium, association salmétérol + fluticasone) sur le déclin du VEMS et la mortalité [2,3]. La signification clinique de ces effets reste toutefois débattue. Quoiqu'il en soit, il est clair que l'efficacité des traitements pharmacologiques de la BPCO n'est que partielle. Cela peut aisément se comprendre si l'on considère la définition même de la maladie, caractérisée par une obstruction bronchique non complètement réversible associée au plan anatomique à des lésions au moins en partie irréversibles (emphysème) et donc peu sensibles aux effets des bronchodilatateurs et des corticoïdes. Les médicaments anti-inflammatoires existants ne ciblent pas spécifiquement l'inflammation de la BPCO. Des mécanismes moléculaires mis en jeu par le stress oxydant bronchique (qui est associé à la maladie elle-même et à sa cause la plus fréquente, le tabagisme) sont même responsables de phénomènes de résistance, ou de sensibilité réduite aux effets des corticostéroïdes [4]. Enfin, de nombreuses données suggèrent que les manifestations cliniques et fonctionnelles respiratoires de la BPCO sont en partie liées à l'atteinte des voies aériennes distales (VAD) (inflammation, remodelage, conséquences mécaniques de

l'emphysème) [5–7]. Cette atteinte est non seulement un élément clé de la physiopathologie de la BPCO mais aussi de l'atteinte fonctionnelle et du handicap respiratoire.

L'ensemble des voies aériennes étant impliqué dans la physiopathologie des maladies bronchiques obstructives, un dépôt des principes actifs bronchodilatateurs et anti-inflammatoires sur l'ensemble de l'arbre aérien est souhaitable. Or les VAD sont moins aisément atteintes par les médicaments inhalés que le compartiment proximal. Le dépôt pulmonaire des médicaments inhalés au niveau des VAD est déterminé par de nombreux facteurs. Parmi eux, on peut distinguer les facteurs liés aux propriétés pharmaceutiques (propriétés physicochimiques et taille des particules émises par le dispositif d'inhalation...), les facteurs liés à la technique d'inhalation, notamment le débit inspiratoire et la pause respiratoire en fin d'inspiration, et enfin des facteurs liés aux voies aériennes, notamment la clairance mucociliaire, la taille et la morphologie des voies aériennes qui varient avec l'âge, le sexe, la nature et la sévérité de la maladie obstructive bronchique. Un dépôt des principes actifs réparti sur l'ensemble des voies aériennes, quel que soit le débit inspiratoire et le niveau de l'obstruction bronchique, serait théoriquement idéal pour optimiser le traitement de la BPCO et pourrait avoir des conséquences importantes sur le rapport bénéfice–risque des médicaments inhalés [8].

Se pose donc la question de l'effet des traitements de la BPCO sur les VAD, tant sur le plan des effets biologiques et physiologiques que sur celui de leurs conséquences cliniques pratiques. Un point crucial est de déterminer si (et, le cas échéant, à quel point) des effets sur les VAD participent à expliquer les effets cliniques éventuels.

L'objectif de cet article est de tenter de réunir des éléments de réponse à ces questions. Seront tout d'abord considérés les traitements « classiques » de la BPCO (bronchodilatateurs, corticostéroïdes inhalés). Puis deux autres classes de médicaments, administrées par voie générale, seront analysées : les mucomodificateurs et les anti-infectieux (avec une attention particulière pour les macrolides et leurs effets sur l'inflammation). Pour finir,

l'avenir sera évoqué, dans ses aspects pharmacologiques (médicaments) et techniques (dispositifs d'inhalation). Chaque section débute par un rappel des modes d'action et des données cliniques générales avant d'explorer les données disponibles sur le thème spécifique des VAD (quand elles existent).

Les auteurs ne prétendent pas à l'exhaustivité dans cette sélection des classes thérapeutiques abordées. La lecture de cet article montrera en outre combien il est difficile à l'heure actuelle d'apporter des éléments de réponse fiables quant à l'intérêt de traiter plus spécifiquement les VAD. Cette difficulté tient beaucoup à l'absence de moyen simple d'exploration, à la fois fiable et facilement utilisable lors des essais cliniques.

## Actions des bronchodilatateurs au niveau des voies aériennes distales

Le rôle principal attendu des bronchodilatateurs est le relâchement du tonus musculaire lisse bronchique. Les principales résistances observées au cours de la BPCO se situent au niveau des VAD [9], et un bronchodilatateur sera donc d'autant plus efficace qu'il aura une action sur ces structures. Mais l'action de ces médicaments ne se limite pas aux muscles lisses bronchiques, et les études *in vitro* suggèrent des effets sur l'inflammation et la régulation du mucus. Cependant, les rares études cliniques n'ont pas permis de montrer de modification de la clairance mucociliaire. On distingue trois classes de bronchodilatateurs : bêta<sub>2</sub>-sympathomimétiques et anticholinergiques utilisés en inhalation, et théophylline active par voie générale.

La grande majorité des données disponibles n'évalue pas directement les effets des bronchodilatateurs sur les VAD. Cependant, les travaux portant sur la distension procurent une évaluation indirecte de la perméabilité des VAD.

## Bêta<sub>2</sub>-sympathomimétiques (β<sub>2</sub><sup>+</sup>)

L'action bronchodilatatrice et anti-bronchoconstrictrice des β<sub>2</sub><sup>+</sup> est liée à une augmentation de l'AMPc cellulaire faisant suite à une réaction en cascade déclenchée par l'activation des récepteurs β<sub>2</sub>. Cette action concerne l'ensemble des voies aériennes car la densité des récepteurs sur les cellules musculaires lisses bronchiolaires est identique à celle des autres bronches. Les β<sub>2</sub><sup>+</sup> ont au moins *in vitro* d'autres effets, notamment anti-inflammatoires [10] : inhibition de la libération par les mastocytes d'histamine et de leucotriène, diminution de la perméabilité des cellules endothéliales des veinules post-capillaires, augmentation de l'apoptose des polynucléaires neutrophiles. Cependant, la régulation négative rapide des récepteurs α<sub>2</sub> au niveau des cellules de l'inflammation rend cet effet anti-inflammatoire marginal au plan clinique [11].

Les β<sub>2</sub><sup>+</sup> diminuent la distension en cas de BPCO, en dehors de leur action sur les voies aériennes proximales mesurée par les modifications du VEMS. Tantucci et al. [12] ont ainsi montré que, chez des malades dont le VEMS n'était pas modifié par le salbutamol, cet agent diminuait significativement la CRF et augmentait la capacité inspiratoire. Cette diminution de la distension est associée à une amélioration

de la dyspnée. Duranti et al. [13] ont à leur tour confirmé que le salbutamol améliorait la capacité inspiratoire et diminuait la CRF sans modifier la CPT chez des patients ayant une BPCO en état stable. Enfin, il a été montré que les β<sub>2</sub><sup>+</sup> réduisaient les résistances des VAD mesurées par oscillométrie d'impulsion [14].

## Anticholinergiques

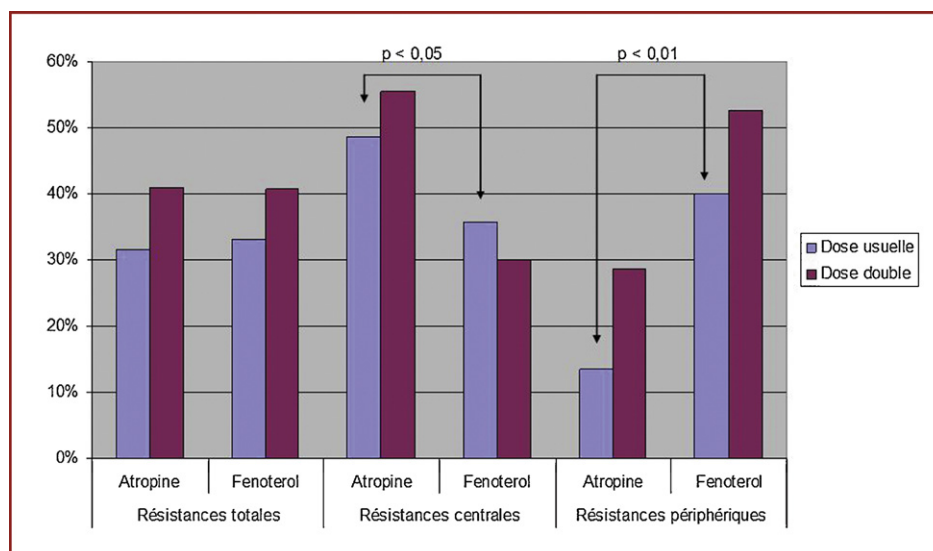
L'action anticholinergique sur les voies aériennes passe essentiellement par l'inhibition du tonus bronchoconstricteur médié par les récepteurs muscariniques M<sub>3</sub>. La mesure des pressions endobronchiques avec une sonde différenciant les résistances des voies respiratoires proximales et distales [15] montre que si les β<sub>2</sub><sup>+</sup> agissent à tous les niveaux, les anticholinergiques agiraient surtout sur les voies aériennes proximales (Fig. 1). L'innervation des VAD par des fibres cholinergiques n'est pas parfaitement établie mais les anticholinergiques pourraient agir à ce niveau en s'opposant à l'action de l'acétylcholine non neuronale produite via l'activité de la choline acétyl-transférase des cellules épithéliales, des macrophages et des lymphocytes T, notamment lors de processus inflammatoires [16].

Comme pour les β<sub>2</sub><sup>+</sup>, les données disponibles sur les effets des anticholinergiques sur les VAD sont essentiellement indirectes, par le biais de l'étude de la distension dont la réduction sous anticholinergiques est prouvée par plusieurs études [17–19]. Cette action s'accompagne d'une réduction de la dyspnée et d'une amélioration de la qualité de vie et de l'endurance à l'effort. L'effet du tiotropium sur les VAD est confirmé plus directement par l'étude d'Incorvaia et al. [20] : trois mois de traitement augmentent significativement le DEM 25-75 en cas d'exacerbations fréquentes de BPCO, mais ce bénéfice est plus limité si les exacerbations sont rares (Tableau 1).

En revanche, les effets anti-inflammatoires potentiels des anticholinergiques restent largement discutés : l'étude

**Tableau 1** Effet du tiotropium sur le DEM 25-75, selon que la BPCO est associée ou non à des exacerbations fréquentes [17].

	Groupe A : exacerbations fréquentes	Groupe B : exacerbations rares
<i>Nombre de patients</i>	37	37
<i>Nombre moyen d'exacerbations annuelles</i>	3,6	1,38
<i>VEMS (mL)</i>		
Base	1191	1249
Après tiotropium	1236	1428
<i>CVF (mL)</i>		
Base	2212	2433
Après tiotropium	2284	2587
<i>DEM 25-75</i>		
Base	624	865
Après tiotropium	892	1012
<i>Delta DEM 25-75 mL (%)</i>	268 (+42,9%)	147 (+17%)



**Figure 1.** Modification des résistances des voies aériennes totales, centrales et périphériques chez 14 patients ayant une BPCO et recevant une inhalation de fénotérol, ou de sulfate d'atropine à faibles (respectivement 0,15 et 0,75 mg) et fortes doses (respectivement 0,3 et 1,5 mg). Résultats exprimés en pourcentage de réduction des résistances [12].

des marqueurs de l'inflammation (IL8, IL-6, myéloperoxydase dans l'expectoration induite, IL-6, CRP dans le sang) chez des bronchopathes traités par tiotropium retrouve une augmentation significative de l'IL-8 dans l'expectoration et non une diminution [21]. Par ailleurs, une étude comparant l'effet de l'association salbutamol + fluticasone, tiotropium + fluticasone, ou du tiotropium seul, sur des marqueurs de l'inflammation (IL-8, MMP-9 dans l'expectoration et CRP sérique) n'a retrouvé leur diminution que chez les patients recevant le corticoïde inhalé [22].

## Théophylline

L'apparition des médicaments inhalés ayant un bon rapport bénéfice–risque a fait perdre à la théophylline et à ses dérivés la majorité de ses indications.

L'action bronchodilatatrice de la théophylline est due à une inhibition non sélective des phosphodiésterases, qui entraîne une augmentation des concentrations intracellulaires d'AMPc et de GMPc. Mais il faut de fortes concentrations pour obtenir une bronchorelaxation maximale : aux taux thérapeutiques, les phosphodiésterases ne sont inhibées qu'à moins de 10% [23]. La théophylline pourrait agir par d'autres mécanismes et exercer ainsi des effets anti-inflammatoires : augmentation du taux d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire), diminution de la translocation de NF- $\kappa$ B vers le noyau cellulaire, inhibition de la phosphoinositidase-3-kinase, activée par le stress oxydatif, et qui participe au chimiotactisme des polynucléaires et des monocytes, augmentation de l'apoptose des polynucléaires in vitro.

Chez des BPCO traités par théophylline pendant quatre semaines, il existe une diminution des neutrophiles et de l'IL-8 dans l'expectoration induite, et une diminution du chimiotactisme des neutrophiles dans le sang [24]. Rien n'indique que ces constatations s'accompagnent de modifications des VAD.

Dans une étude chez 38 BPCO traités par des doses croissantes de théophylline, Chrystyn et al. [25] ont montré une corrélation entre la théophyllinémie et la diminution du piégeage gazeux, alors que le VEMS est peu modifié. Cette diminution de la distension s'accompagne d'une amélioration de la distance parcourue lors du test de marche.

## Interactions médicamenteuses d'intérêt impliquant les bronchodilatateurs

### Corticoïdes et théophylline

L'activation de la phospho-inositide-3-kinase (PI3K) par le stress oxydatif est rendue responsable de la résistance de l'inflammation bronchique à la corticothérapie en cas de BPCO. Cette action passe par l'inhibition du complexe enzymatique des histones déacétylases. En inhibant la PI3K, la théophylline pourrait favoriser l'activation des histones déacétylases par les corticoïdes, donc une action anti-inflammatoire. Ces données théoriques justifient une confirmation clinique avant de proposer l'utilisation plus large de l'association théophylline et corticoïdes [4].

### Interactions entre bronchodilatateurs

$\beta_2^+$  et anticholinergiques ont un effet bronchodilatateur additif sur les VAD :

- en mesurant le VEMS, l'impédance et les résistances des voies aériennes (par la méthode des oscillations forcées) chez 22 patients ayant une BPCO, Wesseling et al. [26] ont trouvé une efficacité supérieure du formotérol et de sa combinaison avec l'ipratropium par rapport à l'ipratropium seul ;
- l'association d'un  $\beta_2^+$  de longue durée d'action inhalé et de tiotropium est additive sur la capacité inspiratoire et la capacité vitale chez des patients ayant une BPCO sévère [27,28] ;
- l'association tiotropium + salmétérol + fluticasone a un effet significativement supérieur sur les résistances



et la capacité inspiratoire que le tiotropium seul ou l'association salmétérol + fluticasone, lors d'une étude croisée sur 14 jours [29];

- l'action additive des bronchodilatateurs inhalés et de la théophylline sur les volumes pulmonaires a été démontrée par plusieurs études [30,31].

- L'action clinique démontrée des bronchodilatateurs (réduction des exacerbations, de la dyspnée, amélioration des performances à l'effort, gain de qualité de vie...) pourrait passer en partie par des effets sur les VAD.
- Il existe de nombreuses données *in vitro* qui suggèrent leur rôle anti-inflammatoire et sur le mucus, mais l'impact clinique de ces propriétés reste à démontrer.
- La simple diminution des pressions dans les voies respiratoires peut avoir un effet anti-inflammatoire [32].

## Corticothérapie inhalée et voies aériennes distales dans la BPCO

Nombreuses sont les preuves de l'inflammation des voies aériennes dans la BPCO, mais beaucoup moins nombreuses sont les études suggérant un lien entre la sévérité de l'inflammation des VAD et celle d'altérations fonctionnelles comme la distension statique ou dynamique. Une optimisation du dépôt pulmonaire des corticoïdes au niveau des VAD n'aura par ailleurs d'intérêt que si la réduction des lésions inflammatoires réversibles se traduit par une amélioration de paramètres fonctionnels associée à un réel bénéfice sur la symptomatologie quotidienne des patients voire, par un meilleur contrôle de la composante inflammatoire, à une réduction du nombre et/ou de la sévérité des exacerbations.

Peu d'études cliniques ont exploré l'effet des corticoïdes inhalés sur les VAD dans la BPCO. Les études basées sur l'analyse de marqueurs de l'inflammation dans l'expectoration induite ou les biopsies pulmonaires n'explorent pas les VAD et seules ont été retenues les études sur les lavages broncho-alvéolaires. Un traitement de six semaines par la béclo-métasone (1500 µg/j) chez huit patients atteints de BPCO (VEMS = 70 %) s'est traduit dans les lavages broncho-alvéolaires par une réduction des concentrations en IL-8 et en myéloperoxydase ainsi que par une réduction du nombre total des cellules inflammatoires liée à une diminution de moitié des neutrophiles [33]. Cette amélioration de l'inflammation distale était associée à une réduction de la dyspnée et du score total des symptômes (toux, expectoration, dyspnée), sans qu'une relation causale puisse être démontrée. Une étude plus récente en double insu versus placebo chez 26 patients atteints de BPCO (VEMS = 60 %) traités par budésonide (800 µg/j) pendant six mois a confirmé la diminution des concentrations en IL-8 dans les lavages alvéolaires ainsi qu'une réduction du pourcentage des neutrophiles et des lymphocytes, mais sans traduction sur les symptômes de bronchite chronique ou la dyspnée [34]. De manière plus indirecte, un traitement

de six mois par fluticasone (1000 µg/j) en double insu versus placebo chez 15 patients atteints de BPCO (VEMS = 70 %) a permis de diminuer significativement la production d'ions superoxydes par les cellules du lavage alvéolaire stimulées par le phorbol myristate sans diminution significative du nombre total des cellules ou des neutrophiles [35]. Enfin, un traitement par la fluticasone (500 µg et 1000 µg/j) en double insu, croisé, versus placebo chez 19 patients (VEMS = 56 %) a induit une diminution du NO alvéolaire versus placebo sans différence entre les deux posologies de fluticasone [36]. Ces études n'ont pas exploré spécifiquement la fonction des VAD mais aucune amélioration significative du VEMS, de la CVF ou des débits médians n'a été observée dans ces petits groupes de malades. Ces résultats suggèrent que les corticoïdes inhalés exercent une activité anti-inflammatoire au niveau des VAD chez les patients atteints de BPCO.

Pour rechercher un effet de la corticothérapie inhalée sur la fonction des VAD, les mesures de la DLCO (technique MIGET) et du rapport ventilation-perfusion ont été réalisées chez 15 patients atteints de BPCO (VEMS = 40 %) avant et après deux mois de traitement par budésonide (1600 µg/j). Une amélioration significative de la DLCO (8,6 % en moyenne) a été observée, sans modification du rapport ventilation-perfusion; l'amélioration de la DLCO était observée chez plus de la moitié des patients et, chez ces derniers, l'amélioration était de 20 % en moyenne et le rapport ventilation-perfusion avant traitement moins altéré que chez les patients sans amélioration de la DLCO. Pendant la même période, le rapport de Tiffeneau avait diminué significativement de 2,6 %. Les auteurs suggèrent que l'augmentation de la DLCO serait liée à une amélioration de la ventilation des espaces alvéolaires [37]. Par ailleurs, chez 12 patients atteints de BPCO stables (VEMS = 13 %), hypercapniques, ventilés chroniquement, un traitement de cinq jours par la fluticasone inhalée (2000 µg/j) versus placebo a induit une diminution de la PEEP intrinsèque (28 % en moyenne), traduisant une réduction de la distension dynamique. Cet effet d'un traitement court par la fluticasone a été attribué par les auteurs à une augmentation du calibre des bronches distales [38]. Dans le contexte clinique particulier de patients souffrant d'un déficit en alpha-1-antitrypsine (phénotype ZZ), l'administration de béclo-métasone (800 µg/j) versus placebo par aérosol-doseur (particules ultrafines HFA134a) associée à celle de salmétérol et d'oxitropium pendant 16 semaines a permis d'améliorer le VEMS, la CVF, la capacité inspiratoire et la tolérance à l'effort. Les auteurs suggèrent que cette formulation de béclo-métasone a permis d'obtenir une diminution de l'obstruction des VAD associée à une réduction de la distension dynamique [39]. Enfin, une étude conduite chez 185 patients (VEMS = 40 %) a comparé les effets d'un traitement de huit semaines par l'association fixe salmétérol-fluticasone (50/250 µg) versus salmétérol (50 µg) sur la distension pulmonaire et la capacité à l'exercice. Par rapport au salmétérol, l'association fixe a significativement diminué la CRF et augmenté la capacité inspiratoire pendant l'exercice lorsque ces mesures étaient effectuées avant mais pas après l'inhalation des médicaments, suggérant que le corticoïde permet de maintenir sur 12 heures le bénéfice du traitement sur la distension mieux que ne peut le faire le bronchodilatateur utilisé seul [40]. Il faut remarquer que la corticothérapie permet de prévenir,

au moins in vitro, la désensibilisation des VAD à l'action bronchodilatatrice des agonistes  $\beta_2$ -adrénergiques, suggérant qu'en plus de l'effet anti-inflammatoire, les corticoïdes pourraient favoriser l'action bronchodilatatrice directe de cette classe de bronchodilatateurs [41]. Enfin, l'évaluation du dépôt pulmonaire des corticoïdes inhalés par l'analyse de la pharmacocinétique plasmatique, avant et après une bronchoconstriction induite par la méthacholine, démontre que l'obstruction bronchique diminue le dépôt pulmonaire avec une localisation d'autant plus limitée aux bronches proximales que l'obstruction était sévère [8,42]. L'inhalation de particules ultrafines est moins sujette aux variations de dépôt pulmonaire en fonction de la sévérité de l'obstruction [8] et pourrait permettre de mieux conserver un dépôt suffisant de principe actif au niveau des VAD.

## Mucolytiques et voies aériennes distales dans la BPCO

L'hyperplasie des cellules à mucus de l'épithélium respiratoire et des glandes sous-muqueuses est fréquente dans la BPCO et contribue à l'augmentation des sécrétions. L'inadéquation entre la production de mucus exagérée et une clairance réduite dans la BPCO explique pour certains patients l'accumulation de ces sécrétions. De ce fait, les thérapies visant à modifier la clairance mucociliaire ont été proposées. Parmi les objectifs de traitement de la BPCO figure la diminution de la fréquence des exacerbations. De là découle l'hypothèse selon laquelle les effets sur le volume et la composition du mucus pourraient avoir un impact sur la récurrence des exacerbations et sur la qualité de vie. Il est aussi possible d'imaginer un parallèle avec d'autres pathologies respiratoires où les mucolytiques sont employés à plus forte dose pour leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes comme la fibrose pulmonaire idiopathique [43].

## Thérapeutiques ciblant la clairance mucociliaire

Elles peuvent être classées en fonction de leurs mécanismes d'action établis ou supposés [44] :

- molécules ciblant le gel de mucines : N-acétylcystéine et ses dérivés : (carbocystéine, erdostéine, diacétylcystéine), le surfactant recombinant, ambroxol. Ces produits diminuent la viscosité du mucus en dépolymérisant les mucines et en diminuant leur adhésion à l'épithélium ;
- molécules ciblant les produits de dégradation des cellules inflammatoires : désoxyribonucléase (Dnase), gelsoline, thymosine bêta. Soit elles dégradent l'ADN provenant des polynucléaires neutrophiles, soit elles dépolymérisent les fibres d'actine. Ces molécules réduisent la viscosité et l'adhésivité du mucus à l'épithélium respiratoire ;
- molécules visant à améliorer l'hydratation du mucus par effet osmotique : sérum salé, mannitol. Elles augmentent la phase liquidienne du mucus, permettant de faciliter la clairance mucociliaire ;
- molécules visant à améliorer l'hydratation du mucus en augmentant la sécrétion du liquide périciliaire : dénufofol.

Les mucolytiques disponibles en France (source Vidal 2009) par voie orale sont l'acétylcystéine et la diacétylcystéine, l'ambroxol, la bromhexine, la carbocystéine, l'erdostéine et la guaïfénésine. Par voie inhalée, la seule molécule disponible est la Dornase alpha. Nous n'aborderons pas les mucolytiques en instillation endotrachéale indiqués dans les soins aux trachéotomisés.

## Rationnel théorique de l'utilisation des mucolytiques dans la BPCO

Les propriétés des mucolytiques peuvent être arbitrairement divisées comme suit.

### Propriétés antioxydantes

Le stress oxydant est impliqué dans la pathogenèse et la progression de la BPCO [45–47]. Les radicaux oxydants sont issus de la fumée de cigarette mais aussi des mécanismes inflammatoires endogènes. Le stress oxydant est responsable de modifications structurelles et de dommage du parenchyme pulmonaire et des voies aériennes. De plus, le stress oxydant altère la réponse immune et par ce biais pourrait favoriser les infections responsables d'exacerbations [48]. La N-acétylcystéine (NAC) possède un groupe thiol libre capable d'interagir avec les radicaux oxydants. De plus, elle exerce un rôle antioxydant indirect en étant impliquée dans la production du glutathion (GSH). Le GSH est un système de protection contre les radicaux libres. La synthèse de GSH a lieu dans le foie et les poumons. In vitro, la NAC agit comme un précurseur du GSH, pouvant pénétrer plus facilement les cellules [49].

### Propriétés anti-inflammatoires

Les médicaments contenant de la cystéine et les agents antioxydants diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL-6, IL-8). Les études in vitro montrent que l'activité antioxydante de la carbocystéine est parallèle à l'inhibition de la production d'IL-8 [50], facteur chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles impliqué non seulement dans la BPCO mais aussi dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la fibrose pulmonaire idiopathique et la mucoviscidose. Cependant, la pertinence clinique de ces propriétés reste à démontrer.

### Propriétés mucolytiques

L'efficacité des mucolytiques (carbocystéine) est reliée à la capacité de remplacer les fucomucines par des sialomucines, ce qui réduit la viscosité du mucus et facilite son évacuation. Toutefois, la voie d'administration module cette efficacité. Par voie inhalée ou en instillation intratrachéale, l'action est directe ; en revanche, du fait d'une biodisponibilité faible par voie orale, l'efficacité clinique reste incertaine.

## État de la littérature sur les mucolytiques et la BPCO

Les études cliniques récentes chez l'homme sont divergentes quant à la place des mucolytiques dans la BPCO [51,52]. L'étude Bronchitis Randomized On NAC Cost Utility

Study (BRONCUS) [51] sur trois ans n'a pas retrouvé de différence en termes de déclin annuel de VEMS dans le groupe NAC (600 mg/j) par rapport au groupe placebo. Le taux annuel d'exacerbation ne différait pas non plus, sauf chez les patients naïfs de corticostéroïdes inhalés (155 patients) chez lesquels le risque d'exacerbation était plus faible dans le groupe NAC (0,96 par an) que dans le groupe placebo (1,29 par an) avec un hazard ratio de 0,79 (IC 95 % : 0,631–0,989,  $p=0,04$ ). Une analyse secondaire suggérait que la CRF serait réduite de 0,374 L à la fin de l'étude dans le groupe traitement. Il n'était pas donné d'explication à ce fait. Se discute dans cette étude la dose de 600 mg/j de NAC, dose faible par rapport à la dose utilisée dans la fibrose pulmonaire de 1800 mg/j. Plus récemment, une équipe chinoise [52] a retrouvé une diminution des exacerbations annuelles dans le groupe carbocystéine 1500 mg/j (1,01 par patient-an) par rapport au groupe placebo (1,35 par patient-an) avec *risk ratio* de 0,75 (IC 95 % : 0,62–0,92). Aucune donnée concernant les petites voies aériennes n'était rapportée.

La revue de la collaboration Cochrane (n'incluant pas l'étude de Zheng) a trouvé une réduction significative de 20 % du nombre d'exacerbations par patient avec les mucolytiques. Le nombre de patients ne présentant aucune exacerbation était plus important dans le groupe mucolytiques (OR = 2,13 ; IC 95 % : 1,86–2,42). Il n'existait aucune différence en termes de fonction respiratoire. Les auteurs concluent « que l'utilisation de cette classe thérapeutique doit être considérée en période hivernale, en cas de BPCO modérée à sévère chez des patients naïfs de corticostéroïdes inhalés ».

Très récemment, une étude randomisée, en double insu et cross-over d'effectif modeste ( $n=24$ ) a évalué l'effet de 1200 mg/j de N-acétylcystéine sur la distension thoracique au repos et à l'exercice chez des patients atteints de BPCO modéré à sévère [53]. La capacité inspiratoire et la capacité vitale forcée à l'exercice sont plus hautes dans le groupe NAC comparé au groupe placebo. Les auteurs suggèrent un effet bénéfique de la NAC lié à une diminution de « l'air trapping ».

### Cas particuliers : mannitol, rhDNase, dénufofol, sérum salé hypertonique

Dans la BPCO, le mannitol peut être utilisé comme test indirect d'hyperréactivité bronchique [54] ; il augmente le volume du liquide périciliaire par appel d'eau mais il n'a pas été évalué comme thérapeutique à l'état stable et lors d'exacerbations.

La désoxyribonucléase recombinante est utilisée dans la mucoviscidose. Des études in vitro [55] ont démontré sa capacité à améliorer la clairance mucociliaire des expectorations de patients atteints de BPCO en exacerbation. Ces données n'ont pas abouti pour l'instant à la mise en place d'études à plus grande échelle.

La duramycine et les agonistes des récepteurs P2Y2 activent une voie alternative de sécrétion du chlore indépendante du caractère fonctionnel de CFTR. Par ses propriétés d'activation de la sécrétion de chlore, la duramycine pourrait être intéressante dans la mucoviscidose. La voie élective serait inhalée. Chez des volontaires sains, la

demi-vie serait de cinq jours dans des biopsies bronchiques et 25–91 jours dans le lavage broncho-alvéolaire [56].

Les agonistes des récepteurs P2Y2 (dénufosol, UTP) augmentent la clairance mucociliaire chez les sujets tabagiques et chez les sujets présentant une dyskinésie ciliaire primitive [57]. L'utilisation de cette classe médicamenteuse n'a pas été évaluée dans la BPCO.

L'inhalation de sérum salé hypertonique (7 %) augmente le volume du liquide périciliaire à la surface de l'épithélium des sujets sains et des asthmatiques [58,59]. Cet effet est bref chez le sujet sain et plus prolongé dans le cadre de la mucoviscidose. Dans la BPCO modérée à sévère, l'utilisation de sérum salé hypertonique peut induire une bronchoconstriction et une hyperinflation rendant pour l'instant son utilisation difficile en thérapeutique [60].

Aucun de ces produits n'a été spécifiquement évalué quant à son effet sur les VAD.

- Peu d'études cliniques ont exploré l'effet des corticoïdes inhalés sur les VAD dans la BPCO. Les données concernant la réduction de la distension dynamique et de témoins de l'inflammation distale (fraction alvéolaire du NO exhalé, LBA) sous corticothérapie inhalée suggèrent qu'un tel effet existe.
- Il en va de même pour les mucolytiques. On ne peut finalement relever que l'effet de la N-acétylcystéine sur la CRF dans l'étude BRONCUS et la petite étude évaluant l'évolution de la CI avec cet agent.
- L'intérêt de la modulation de la production de mucus et, au-delà, des effets de ces produits sur la fonction des VAD mérite d'être évalué plus en détail, en particulier avec les nouveaux produits (agonistes des récepteurs P2Y2, sérum salé hypertonique, rhDNase).

### Traitements anti-infectieux incluant les macrolides à visée anti-inflammatoire

L'histoire naturelle de la BPCO est en général marquée par la survenue d'infections des voies aériennes inférieures, fréquemment à l'origine d'exacerbations [61]. On estime ainsi qu'au moins 50 % des exacerbations chez les malades atteints de BPCO peuvent être attribuées à une infection des voies aériennes inférieures [62]. En outre, on retrouve chez nombre de malades une colonisation des voies aériennes inférieures par des bactéries, dont parfois *Pseudomonas aeruginosa* et diverses entérobactéries, plus volontiers mise en évidence chez les malades atteints de BPCO sévère (VEMS < 35 % th), de BPCO associée à des bronchiectasies ou chez les malades hospitalisés ou ayant été hospitalisés, ou encore ayant reçu de multiples cures d'antibiothérapie [63]. Certains travaux suggèrent que les bronches des patients atteints de BPCO en état stable sont colonisées par des bactéries dans 25 % des cas ou plus [64]. La colonisation des voies aériennes inférieures dans la BPCO résulte vraisemblablement d'un équilibre entre pression microbienne



et défenses locales altérées, suffisantes pour empêcher la prolifération bactérienne mais insuffisantes pour éradiquer les bactéries. Cet équilibre est à l'évidence un processus dynamique avec modifications du nombre des germes, changement de la nature des souches et des espèces bactériennes [64].

Les infections respiratoires répétées (bactériennes ou virales) contribuent à la pathogenèse de la BPCO par un mécanisme décrit sous le nom d'« hypothèse du cercle vicieux » [65]. Selon cette hypothèse, les infections respiratoires entraînent des lésions et altérations de l'environnement local des voies aériennes qui favorisent à leur tour la survenue d'autres infections. Les infections ne sont donc pas sans conséquence sur l'environnement local, notamment à long terme. La fréquence des exacerbations est associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire [66]. En outre, on retrouve des anomalies morphologiques des voies aériennes souvent associées à la colonisation des voies aériennes : la tomodensitométrie à haute résolution a montré que des bronchiectasies sont fréquentes (30–50 %) chez les malades atteints de formes avancées de BPCO [67]. Dans ce contexte, il apparaît évident que les VAD sont concernées par les infections et par la colonisation microbiennes, sans qu'il soit possible d'en distinguer des particularités dans la littérature.

Le traitement des infections des voies aériennes inférieures comporte bien évidemment le traitement de l'infection en cours, avec pour objectif de revenir à l'état clinique initial et de prévenir les complications. Un second objectif, tout aussi important, consiste à retarder la survenue des exacerbations suivantes. L'atteinte des VAD « coexiste » avec celle de l'ensemble de l'arbre bronchique, voire du parenchyme pulmonaire. Là encore, il n'y a pas dans la littérature d'études portant spécifiquement sur les VAD ou distinguant ce territoire. Bien évidemment, les VAD ne sauraient être exclues des cibles des traitements anti-infectieux qui seront donc rappelés ci-dessous. Un point important à souligner est le fait que la grande majorité des traitements anti-infectieux, qu'ils soient préventifs ou curatifs, est administrée par voie systémique. Très peu de traitements anti-infectieux recourent à la voie locale (aérosol) qui, dans ce cas, pour cibler les VAD, doivent présenter des propriétés physiques particulières (taille des particules de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$ ...) [8].

Une étude de phase 2, randomisée en double insu contre placebo, vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de la lévofloxacine en solution pour inhalation, administrée pendant cinq jours tous les 28 jours, afin de prévenir la survenue d'exacerbation chez des malades atteints de BPCO et à haut risque (<http://www.clinicaltrials.gov>). Cette étude utilise donc la voie d'administration locale, par aérosol. À cet égard, on peut souligner que les VAD peuvent être ciblées préférentiellement en utilisant des particules de diamètre aérodynamique de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$ . Cependant, encore une fois, rien à ce stade ne permet d'indiquer que le ciblage préférentiel des VAD par rapport aux voies aériennes proximales apporterait un bénéfice clinique. La voie d'administration par aérosol d'antibiotiques dans la prévention des infections respiratoires chez le malade atteint de BPCO n'a d'ailleurs pas fait la preuve de son efficacité, de même que dans le cadre des DDB non mucoviscidiques fréquemment associées à certains types de BPCO [67].

## Macrolides à visée anti-inflammatoire

La démonstration d'effets cliniques hautement favorables de l'érythromycine dans la panbronchiolite diffuse dans les années 1980, effets attribués non pas aux propriétés anti-bactériennes mais plutôt à des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, a conduit à tester cette voie thérapeutique dans la mucoviscidose. Divers travaux, utilisant le plus souvent un autre macrolide, l'azithromycine, ont également établi un effet bénéfique de cette famille thérapeutique sur le déclin de la fonction respiratoire et la prévention des exacerbations infectieuses dans cette maladie [68,69]. C'est donc naturellement que la question s'est posée pour la prévention des exacerbations infectieuses dans le contexte de la BPCO. Une étude randomisée en double insu portant sur 67 malades atteints de BPCO modérément sévère et traités par corticostéroïdes inhalés n'a pas démontré d'effet bénéfique de trois mois de traitement par clarithromycine sur la survenue des exacerbations [70]. Un travail récent de Seemungal et al. a montré que chez 109 patients ambulatoires atteints de BPCO modérée à sévère (VEMS moyen à 50 % de la valeur prédite), l'administration d'érythromycine à raison de 250 mg deux fois par jour réduisait de 35 % la survenue d'exacerbations et augmentait le délai médian de survenue des exacerbations de 89 à 271 jours, sans effet significatif sur la fonction respiratoire ou divers marqueurs sériques de l'inflammation et sans effet indésirable significatif [71]. Cette étude ne permet pas de trancher entre effet antibiotique et anti-inflammatoire ou immunomodulateur. En outre, la population étudiée n'était que de 109 patients, suivie pendant seulement un an, ce qui rend difficile l'évaluation des effets indésirables. Un travail en cours évalue chez 1130 malades atteints de BPCO et à haut risque d'exacerbation les effets de l'azithromycine (250 mg/j) versus placebo sur le délai de survenue de la première exacerbation (<http://www.clinicaltrials.gov>) et permettra de vérifier l'intérêt de cet antibiotique sur la survenue des exacerbations.

De nombreuses hypothèses ont été formulées quant aux mécanismes des effets bénéfiques potentiels des macrolides : diminution de la sécrétion de mucus, diminution de la survie des neutrophiles, diminution de la chémoattraction des neutrophiles, diminution de l'adhésion de *P. aeruginosa*, diminution de la production de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-8 par divers types cellulaires, augmentation de la sécrétion de  $\beta$ -défensine-1 et  $\beta$ -défensine-2 par les cellules épithéliales bronchiques... [72]. Parmi les mécanismes supposés de l'effet bénéfique de cette famille thérapeutique, une étude récente a montré une amélioration des propriétés de phagocytose des macrophages alvéolaires chez les sujets atteints de BPCO et traités par azithromycine à faible dose, une diminution de l'apoptose des cellules épithéliales bronchiques, mais aussi une augmentation de l'expression du récepteur au mannose et une diminution des marqueurs de l'inflammation dans le sang périphérique [73]. Il importe de souligner que ces effets non anti-infectieux sont obtenus avec certains types de macrolides seulement et à des doses faibles [72].

Bien évidemment, l'utilisation de macrolides au long cours expose à la survenue d'effets négatifs, au premier rang desquels la sélection de souches bactériennes résistantes aux macrolides. Certains travaux montrent une augmentation des infections à *Streptococcus pneumoniae* résistant



aux macrolides en cas de traitement au long cours par érythromycine, clarithromycine et azithromycine [72]. Ces médicaments ont également des effets indésirables, notamment gastro-intestinaux et cardiaques.

- De nombreuses inconnues demeurent sur la place des VAD dans les effets des traitements anti-infectieux prescrits dans la BPCO, en curatif ou en préventif.
- Il n'est pas démontré à ce stade que les VAD représentent une cible particulière sur ce plan

## Nouvelles approches

Les nouvelles approches thérapeutiques à l'étude ou en développement dans la BPCO ciblent les phénomènes d'inflammation et de remodelage qui caractérisent la maladie et ont été décrits précédemment. Ces phénomènes font intervenir de multiples types de cellules, inflammatoires ou résidentes, et de multiples médiateurs, cytokines et chimiokines, facteurs de croissance, dont les effets impliquent des voies de signalisation de mieux en mieux connues...

Les agents pharmacologiques correspondants sont souvent développés pour une administration systémique, ce qui leur donne la possibilité d'atteindre les VAD.

D'autres nouveautés à attendre dans le domaine de la BPCO se rapportent à des familles thérapeutiques déjà bien connues, comme les bronchodilatateurs ou les corticostéroïdes administrés par voie inhalée. Elles ne seront pas abordées ici, seuls les aspects ayant trait à leurs modalités d'administration étant traités plus loin.

## Phosphodiesterases

Les phosphodiesterases catalysent la dégradation hydrolytique de l'AMP cyclique, réduisant sa concentration intracellulaire et s'opposant ainsi à ses effets anti-inflammatoires et bronchodilatateurs (relaxation du muscle lisse bronchique) [74]. La phosphodiesterase 4 est présente dans tous les types de cellules inflammatoires (lymphocytes T et B, neutrophiles, éosinophiles, monocytes-macrophages, cellules dendritiques, mastocytes) et résidentes (cellules endothéliales et épithéliales, fibroblastes) impliquées dans l'asthme et la BPCO. Son inhibition réduit la production de nombreuses cytokines (TNF-alpha, IL-6...), protéases (MMP-1 et 2, élastase) et radicaux libres, et inhibe l'expression de molécules d'adhésion et le chimiotactisme des fibroblastes. Il existe de nombreuses isoformes de PDE4. L'expression de la PDE4A4 par les macrophages alvéolaires de sujets atteints de BPCO est augmentée. Dans des modèles animaux, l'inhibition de la PDE4 réduit le recrutement de neutrophiles induit par l'endotoxine ou la fumée de cigarette.

Ces constatations ont conduit à mettre en place plusieurs essais cliniques dans le domaine de la BPCO. Les premiers avec le roflumilast et le cilomilast ont fourni des résultats décevants [75,76]. Toutefois, les données obtenues avec le roflumilast suggéraient un effet bénéfique sur la survenue d'exacerbations chez les malades les plus sévères qui

rapportaient une symptomatologie de bronchite chronique [75]. Cela a été confirmé très récemment dans quatre études randomisées, deux contre placebo selon le même schéma, une en association au tiotropium versus tiotropium seul, une en association avec le salmétérol [77]. Chacune de ces études a montré une augmentation du VEMS de l'ordre de 50 mL versus comparateur, et surtout une réduction de l'ordre de 17% des exacerbations modérées à sévères. Ces effets s'accompagnaient d'améliorations sur des critères secondaires comme la dyspnée, avec toutefois des amplitudes de bénéfice en deçà des différences minimales cliniquement significatives communément admises.

Les données disponibles ne permettent pas d'attribuer ces bénéfices à un effet sur les VAD, aucune modification de la distension n'ayant été mise en évidence.

## Statines

Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy 3-méthylglutaryl coenzyme A réductase qui ont des propriétés pharmacologiques permettant de réduire la synthèse de cholestérol mais également des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Une récente revue de la littérature a identifié neuf études cliniques ayant porté sur les effets des statines dans la BPCO [78]. Trois de ces études ont montré un bénéfice sur la survenue des exacerbations. Aucune n'était un essai clinique randomisé (seulement une étude randomisée interventionnelle sur les neuf listées). Cependant, les résultats favorables des études précitées suggèrent qu'il y a là une voie thérapeutique potentielle qui mérite des investigations complémentaires. Plusieurs études cliniques randomisées, en double insu contre placebo chez des malades atteints de BPCO sont enregistrées dans le registre <http://www.clinicaltrials.gov>. Une part des effets bénéfiques éventuels des statines pourrait tenir à une action sur les VAD, mais aucune donnée ne vient soutenir cette hypothèse à l'heure actuelle.

## Facteurs de croissance

Les familles de facteurs de croissance dont l'implication dans la BPCO est la mieux étudiée sont celles de l'Epidermal Growth Factor (EGF), du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), du Fibroblast Growth Factor (FGF) et du Transforming Growth Factor (TGF).

L'EGFR (HER1), cible de l'EGF bien sûr mais aussi du TGF-alpha, est impliqué dans la sécrétion de mucus, la métaplasie glandulaire et l'inflammation neutrophile de la BPCO [79]. Son expression est augmentée dans l'épithélium des malades atteints de BPCO mais non de bronchite chronique, de même que celle de l'EGF. Un autre récepteur de l'EGF, HER3, est lui aussi surexprimé chez les BPCO comparés aux fumeurs «sains». De nombreux antagonistes des récepteurs de l'EGF (cétuximab [Erbixim®]; géfinitib [Iressa®]; erlotinib [Tarceva®]; trastuzumab [Herceptin®]...) sont utilisés en cancérologie. Certains des agents de cette famille ont des effets propoptotiques sur les cellules épithéliales alvéolaires, ce qui les rend potentiellement délétères dans la BPCO. D'autres, en revanche, stimulent l'adhésion épithéliale, inhibent l'angiogenèse et l'expression de l'interleukine 8, ce qui leur confère un intérêt dans la BPCO [80].

Des études animales suggèrent que le VEGF joue un rôle dans le remodelage non seulement vasculaire mais aussi alvéolaire, et dans l'inflammation (chimiotactisme des monocytes). Là encore, des antagonistes sont utilisés en cancérologie (bévacizumab [Avastin®]) [80]. Une application potentielle d'agents de cette famille dans la BPCO serait le phénotype « bronchitique » par opposition au phénotype « emphysémateux ». Dans ce dernier cas en effet, des anti-VEGF pourraient avoir des effets préférentiellement délétères en inhibant la restauration parenchymateuse endogène.

Le TGF- $\beta$  joue un rôle majeur dans les processus fibrosants qui affectent les petites voies aériennes. À ce titre, il représente une cible thérapeutique tentante. Toutefois, il est aussi impliqué dans l'homéostasie des lymphocytes T régulateurs, ce qui peut induire des craintes quant à l'utilisation au long cours d'inhibiteurs [81]. Il pourrait être plus sûr d'agir sur l'intermédiaire par lequel il exerce une grande partie de ses effets pro-fibrosants, à savoir le Connective Tissue Growth Factor (CTGF).

## Cytokines

Le nombre des cytokines susceptibles de jouer un rôle dans la BPCO ne cesse de croître [79,82]. La principale reste le TNF- $\alpha$ , cytokine pro-inflammatoire par excellence. Le TNF- $\alpha$  est surexprimé tant au niveau respiratoire que systémique en cas de BPCO. Des polymorphismes de son gène pourraient participer à expliquer la susceptibilité individuelle au développement d'une BPCO ou à une évolution plus péjorative, dans certaines populations (asiatiques). Des modèles animaux suggèrent son implication dans le développement de l'emphysème et l'inflammation bronchique neutrophile et macrophagique. Ses effets peuvent être inhibés par des anticorps monoclonaux (infiximab), des récepteurs solubles (étanercept) ou des inhibiteurs du *TNF-alpha-converting enzyme* (TACE), qui ont aussi des effets inhibiteurs sur des métalloprotéases de la matrice. Ces agents ont donc le potentiel d'agir non seulement sur l'inflammation mais aussi sur le remodelage, en inhibant l'activation des métalloprotéases et l'expression de mucines (MUC5AC). L'utilisation d'anti-TNF s'est répandue dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques comme les colites inflammatoires, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante... Les quelques données dans la BPCO proviennent d'études observationnelles [83] ou sont décevantes, tant sur les plans clinique que biologique [84,85]. De plus, l'augmentation de l'incidence des infections et des cancers lors de traitements prolongés devra faire considérer avec prudence l'intérêt thérapeutique de cette approche.

D'autres « anti-cytokines » comme les anti-IL-6 (efficaces dans le traitement de la polyarthrite) pourraient avoir un intérêt dans la modulation de l'inflammation de la BPCO.

## Chimiokines

Les cellules inflammatoires impliquées dans la BPCO (macrophages, neutrophiles, lymphocytes T) migrent le long de gradients de chimiokines. De nombreuses études ont montré une surexpression de certaines chimiokines et de

leurs récepteurs dans les tissus pulmonaires de patients atteints de BPCO. Ces chimiokines sont produites par les cellules inflammatoires et les cellules de structure des voies aériennes et du parenchyme. Les chimiokines les plus étudiées dans le domaine de la BPCO sont le monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1 ou CCL-2, récepteur CCR2), le macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha ou CCL-3, récepteur CCR5), le MIP-1 $\beta$  (CCL-4, récepteur CCR5), RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed, and secreted* ou CCL5, récepteur CCR5), l'interleukine 8 (ou CXCL8, récepteurs CXCR1 et 2) et l'*interferon-inducible protein-10* (IP-10 ou CXCL10, récepteur CXCR3), mais cette liste est très loin d'être exhaustive [86]. Un aspect intéressant des interactions entre certaines chimiokines et leurs récepteurs est leur implication dans la réparation tissulaire, suggérée en particulier dans des études animales pour l'IL-8, MCP-1 ou MIP-1 alpha. Ainsi, elles pourraient participer au remodelage qui peut être, par certains aspects, assimiler à une réparation « excessive ». Un antagoniste des récepteurs CXCR1/2 inhibe l'inflammation pulmonaire neutrophile induite par l'inhalation d'endotoxine chez des volontaires.

## Métabolites de l'acide arachidonique

Le métabolite de l'acide arachidonique dont l'inhibition semble la plus attractive dans la BPCO est le leucotriène B<sub>4</sub>, qui est doté d'un pouvoir chimiotactique des neutrophiles et des lymphocytes. Des antagonistes de son récepteur BLT1 ont été mis au point mais leur utilisation dans la BPCO s'est avérée décevante [87]. Des inhibiteurs de la 5-lipo-oxygénase ou de sa protéine activatrice (FLAP) sont en développement.

## Molécules d'adhésion cellulaire

Les molécules d'adhésion cellulaires sont elles aussi impliquées dans l'activation et le chimiotactisme des cellules inflammatoires, ainsi que dans la prolifération et la survie cellulaires. Elles sont regroupées en deux familles, les sélectines et les intégrines [88]. La L-sélectine est exprimée par les leucocytes, la E-sélectine par les cellules endothéliales activées dans un contexte inflammatoire, de même que la P-sélectine qui est aussi présente dans les plaquettes. De leur côté, les intégrines sont classées selon les deux sous-unités alpha et bêta qui les constituent. Les intégrines des familles bêta1 et bêta2 sont exprimées par les leucocytes de tous types et participent aux phénomènes inflammatoires : par exemple, l'intégrine alpha1 $\beta$ 1 est surexprimée par les lymphocytes et les éosinophiles circulants de sujets asthmatiques, ce qui est aussi le cas pour l'intégrine alpha2 $\beta$ 1 pour les éosinophiles. De fait, dans le domaine respiratoire, le potentiel d'antagonistes de molécules d'adhésion a surtout été exploré dans des modèles animaux et quelques études cliniques dans l'asthme, mais ne doit pas être négligé dans la BPCO : la E-sélectine, par exemple, joue un rôle important dans le trafic des neutrophiles. Toutefois, les études effectuées à ce jour dans l'asthme n'ont pas donné de résultats suffisamment encourageants pour que le développement se poursuive dans cette voie.

## Protéases

La physiopathologie du remodelage fait intervenir un déséquilibre entre des protéases (sérine-protéases neutrophiles dont l'élastase, métalloprotéases matricielles principalement produites par les neutrophiles, les macrophages et les cellules épithéliales) et leurs inhibiteurs (alpha-1-antitrypsine, anti-leucoprotéase, élafine, inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases) [86]. Ce déséquilibre joue aussi un rôle dans les phénomènes inflammatoires : par exemple, des peptides produits par la dégradation de la matrice extracellulaire par des métalloprotéases exercent des effets chimiotactiques pour des cellules inflammatoires (neutrophiles pour les produits de dégradation du collagène, macrophages pour ceux de l'élastine). Le sens des déséquilibres protéases-antiprotéases (en faveur des premières ou des secondes) conditionne la résultante en termes de remodelage, variable selon les phénotypes et les compartiments de l'appareil respiratoire : dépôt accru de collagène au cours des processus de fibrose des petites voies aériennes, destruction accrue de la matrice au cours de l'emphysème. Après quelques premières tentatives avortées (pour effets secondaires ou inefficacité), de nouveaux inhibiteurs sont en développement essentiellement préclinique, particulièrement dirigés contre les protéases à activité élastolytique comme l'élastase ou les métalloprotéases-9 et 12. L'inhibition de la MMP-9 pourrait faire partie des propriétés des macrolides, à l'origine de leurs effets anti-inflammatoires [89].

## Facteurs de transcription et voies de signalisation

La transmission des messages d'activation de récepteurs cellulaires vers le noyau, en vue de la modulation de l'expression de gènes, fait intervenir des voies de signalisation complexes comme celles de NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B*) ou des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases p38 [90]. Par exemple, le stress oxydant caractérisant la BPCO active NF- $\kappa$ B qui se dissocie de sa protéine inhibitrice (I $\kappa$ B) et est transloqué vers le noyau où il se lie à l'ADN dans les régions promotrices de gènes pro-inflammatoires codant des cytokines, chimiokines ou métalloprotéases. Les p38 MAP kinases sont activées par des récepteurs couplés à des protéines G et modulent à leur tour divers facteurs de transcription et enzymes, impliqués par exemple dans l'acétylation des histones (mécanisme de résistance aux corticostéroïdes) [91]. Sur cultures cellulaires ou explants de voies aériennes, des inhibiteurs de NF- $\kappa$ B (ARN antisens par exemple) réduisent certains phénomènes inflammatoires (production de cytokines ou chimiokines en réponse au TNF- $\alpha$ ) et de remodelage (production de TGF- $\beta$  et de procollagène en réponse à des particules diesel). Des inhibiteurs d'autres voies de signalisation (Raf kinase, Smad) pourraient interférer avec les effets de facteurs de croissance (VEGF, TGF- $\beta$ ).

## Restauration de l'effet des corticostéroïdes

Chez les malades atteints de BPCO, de multiples mécanismes expliquent la réduction de corticosensibilité observée *in vitro* et *in vivo* (par comparaison aux effets des

corticostéroïdes observés dans l'asthme). Tout d'abord, la physiopathologie fait intervenir les neutrophiles plutôt que les éosinophiles en tant que cellules « effectrices » de l'inflammation, et ces cellules sont naturellement peu sensibles aux effets des corticostéroïdes qui en prolongent la survie, alors qu'ils favorisent l'apoptose des éosinophiles. Ensuite, le stress oxydant qui caractérise la BPCO (déséquilibre entre les radicaux libres de la fumée de cigarette et des cellules inflammatoires et les antioxydants endogènes) aboutit à des phénomènes de peroxydation qui réduisent l'activité d'enzymes (histone déacétylase 2) impliquées dans l'enroulement de la chromatine autour des histones [4]. Ces enzymes sont des cofacteurs des effets répresseurs des corticostéroïdes sur l'expression des gènes de l'inflammation. En parallèle, les phénomènes inflammatoires eux-mêmes, via l'activation de facteurs de transcription comme NF- $\kappa$ B, activent l'acétylation des histones et, ainsi, la transcription de ces gènes. Ils favorisent aussi une déviation de l'équilibre entre récepteurs aux corticostéroïdes alpha et bêta en faveur de ces derniers, et induisent un dysfonctionnement des récepteurs bêta<sub>2</sub>-agonistes, impliqués dans la pré-activation des récepteurs aux corticostéroïdes [92]. Les modifications du mucus et de la perméabilité muqueuse peuvent aussi interférer avec la biodisponibilité locale des corticostéroïdes. Enfin, les corticoïdes ne peuvent agir sur les lésions cicatricielles de la BPCO (emphysème, fibrose). Les voies de recherche visant à restaurer l'effet des corticostéroïdes en augmentant l'activité histone déacétylase portent sur la théophylline à faible dose, les macrolides, les antioxydants [93]. Les membres de cette dernière catégorie actuellement disponibles sont toutefois peu puissants et instables *in vivo*.

## Rétinoïdes, cellules souches

Il s'agit là de voies de recherche visant à favoriser la régénération pulmonaire et ainsi à contrer la progression de l'emphysème, voire à le faire en partie régresser.

L'acide rétinoïque est impliqué dans le développement pulmonaire, la prolifération et la différenciation cellulaires (pneumocytes II, cellules à mucus), la modulation de l'expression de gènes de protéases (inhibition de l'expression de métalloprotéases matricielles) et anti-protéases (activation des inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases) [94]. Il favorise la production d'élastine, de collagène et de surfactant et l'expression de récepteurs de facteurs de croissance (au PDGF, à l'EGF) [95]. Cependant, les essais cliniques ont à ce jour fournis des résultats décevants, qu'il s'agisse du traitement durant six mois de sujets atteints de BPCO, ou durant un an de sujets atteints d'emphysème par déficit en alpha-1-antitrypsine [96]. Un essai sur deux ans est encore en cours.

Des cellules souches embryonnaires humaines peuvent être transformées en pneumocytes II, capables de réparer les dommages alvéolaires [97]. Des cellules souches embryonnaires pourraient aussi être utilisées. Injectées dans la circulation générale, les cellules souches ont le potentiel de se fixer dans le poumon, mais il n'est pas certain que la quantité fixée au niveau pulmonaire soit suffisante.

- De nombreuses voies de recherche sont actuellement explorées pour renforcer l'arsenal thérapeutique dans la BPCO. Ces voies concernent principalement les phénomènes en cause dans l'inflammation et le remodelage, dont l'importance au niveau des VAD est connue.
- La grande majorité des nouvelles molécules d'intérêt pour le traitement de la BPCO sont à des stades très débutants de leur développement; de plus, elles sont souvent susceptibles d'avoir des effets complexes voire contradictoires sur les différents mécanismes physiopathologiques qui conduisent au remodelage des voies aériennes et du parenchyme dans la BPCO. Il est donc difficile d'anticiper leurs effets in vivo chez l'homme, et a fortiori de prédire lesquelles verront finalement le jour dans cette aire thérapeutique.
- Un point important reste que la BPCO est une entité certes unique par l'obstruction bronchique permanente qui la définit, mais aussi très hétérogène quant à ses présentations cliniques et physiopathologiques. La meilleure connaissance des divers phénotypes cliniques et l'utilisation de biomarqueurs permettront peut-être, comme dans d'autres domaines, d'aboutir à des traitements ciblant les mécanismes prédominants chez un individu donné, et notamment ceux qui concernent les VAD.

## Amélioration des systèmes d'administration des thérapeutiques inhalées. Beaucoup de neuf avec du vieux mais aussi de réelles innovations

L'administration par voie inhalée des bronchodilatateurs et des corticoïdes est un élément clé de la prise en charge thérapeutique de la BPCO. Néanmoins, de nombreux éléments sont susceptibles de modifier la déposition dans les voies aériennes de ces médicaments et donc d'en modifier l'efficacité et le rapport bénéfice–risque.

On peut schématiquement distinguer :

- les facteurs techniques liés aux caractéristiques de l'appareil d'inhalation et à celles du produit administré, en particulier la taille des particules émises par le dispositif d'inhalation ;
- les facteurs liés aux patients qui sont eux-mêmes de deux types : la capacité du sujet à utiliser le système choisi de façon optimale et ceux liés à son appareil respiratoire faisant intervenir entre autres, clairance mucociliaire, taille et morphologie des voies aériennes, fonction respiratoire. Ils varient avec l'âge, le sexe mais surtout avec la sévérité de la maladie obstructive bronchique.

Il est bien évident que cette distinction est arbitraire puisque ces deux groupes de facteurs sont intimement liés, les caractéristiques du dispositif d'inhalation contribuant à sa bonne utilisation par un patient donné et vice-versa.

Trois classes de dispositifs d'inhalation sont actuellement disponibles : les aérosols doseurs, les inhalateurs de poudre sèche et les systèmes de nébulisation. Nous décrirons

brèvement, pour chacun d'entre eux, les limites de leur utilisation et les solutions mises en œuvre pour améliorer l'administration des traitements inhalés.

### Les aérosols doseurs (AD)

Très largement prescrits depuis le milieu du  $xx^e$  siècle dans le traitement de l'asthme et de la BPCO, leur utilisation se heurte à un certain nombre de difficultés de la part du patient, au premier rang desquelles la nécessité de coordonner le déclenchement de l'aérosol et l'inspiration [98]. Cette mauvaise utilisation est actuellement considérée comme une des causes essentielles contribuant aux difficultés de prise en charge de l'asthme et de la BPCO [99]. Cette constatation, faite dès les années 1970, a rapidement conduit à trois types d'approche pour surmonter ce problème : le développement de systèmes auto-déclenchés dont le plus connu reste l'Autohaler® ; le couplage de l'inhalateur à une chambre d'inhalation munie d'une valve [100] et la mise à disposition des systèmes à poudre.

Par ailleurs, la nécessité de reformuler les aérosols doseurs du fait de l'abandon progressif des CFC en tant que gaz propulseurs a parfois abouti à des innovations favorisant une meilleure pénétration de l'aérosol dans l'appareil respiratoire. Ainsi avec la technologie Modulite®, la reformulation de l'aérosol avec un gaz HFA permet d'obtenir un aérosol de particules extra- et ultrafines ( $< 1 \mu\text{m}$  et  $< 100 \text{nm}$ ) plus aptes à pénétrer dans les petites voies aériennes. De plus, la vitesse d'émission de l'aérosol est réduite par rapport à un AD classique, ce qui favorise l'inhalation même lorsque la synchronisation déclenchement du système/inspiration n'est pas parfaite [101]. La technologie Resimat® est caractérisée par l'absence de tout gaz propulseur. Le médicament en solution comprimée est administré sous forme d'un aérosol dans lequel les particules fines ( $< 5,8 \mu\text{m}$ ) représentent 66 à 81 % des particules de l'aérosol (au moins deux fois plus que dans un aérosol classique) favorisant, là aussi, la pénétration dans l'appareil respiratoire tout en limitant le dépôt oropharyngé [102]. La vitesse d'émission de l'aérosol est également réduite, ce qui permet une bonne pénétration du produit dans les voies aériennes chez des patients atteints de BPCO considérés comme mauvais coordonnateurs [103].

Dans l'avenir, le développement des techniques utilisant des nanoparticules pourrait améliorer encore le dépôt pulmonaire des médicaments [104]. Il faudra néanmoins s'affranchir des problèmes de possible toxicité de certaines nanoparticules mais aussi s'assurer que le site de déposition se situe bien au niveau bronchique et non pas alvéolaire, ce qui pourrait majorer les effets systémiques du produit administré [105]. Il n'est d'ailleurs pas impossible que cette technologie s'avère plus adaptée à l'administration de médicaments à visée systémique via le tissu pulmonaire, que des médicaments à action locale purement bronchique.

### Les dispositifs d'inhalation de poudre sèche (DIPS)

Ils sont traditionnellement considérés comme plus faciles à utiliser que les aérosols-doseurs, puisque c'est l'inspiration faite par le patient qui permet la déposition dans les voies respiratoires. Néanmoins, la quantité de médicament qui



atteint les voies respiratoires dépend à la fois du flux et du temps inspiratoire et de la taille des particules générées au cours de l'inspiration [106]. En général, un flux inspiratoire minimal (de l'ordre de 30 à 40 L/min) est nécessaire pour permettre l'aérosolisation des particules. Mais la taille des particules générée est également conditionnée par la vitesse du flux inspiratoire, ce qui a particulièrement été bien démontré pour le dispositif Turbuhaler®. Avec celui-ci, si le patient inhale rapidement dès le début, la taille des particules émises se situe entre 1 et 6 µm, ce qui est favorable à la déposition pulmonaire. En revanche, si le patient débute lentement son inhalation puis la renforce secondairement, la taille des particules augmente et la plupart se déposent alors dans la bouche et l'oropharynx [107]. La situation est d'autant plus complexe que la vitesse d'inhalation à un rôle différent selon la taille des particules. Ainsi, l'effet bronchodilatateur observé avec des particules de petit diamètre (1,5 µm) est peu affecté par la vitesse d'inspiration alors que pour des particules de taille supérieure (3 à 6 µm), l'effet bronchodilatateur obtenu est plus important lors d'une inspiration lente [108].

Une difficulté pratique tient au fait que les dispositifs à poudre ont des caractéristiques de résistances au flux aérien variables. La manœuvre inspiratoire doit donc être adaptée en fonction de la résistance du dispositif choisi, ce qui peut être problématique lorsque plusieurs type de DIPS sont prescrits à un même patient.

Des systèmes de délivrance de poudre sèche déclenchés, non pas par l'inspiration du patient, mais par un jet d'air comprimé dans le médicament en poudre ont été expérimentés pour la délivrance de médicament à visée systémique via le tissu pulmonaire comme l'insuline (système Exubera®) [109]. S'ils s'avèrent intéressants en termes de reproductibilité de la dose administrée, leur coût paraît actuellement compromettre leur développement, sauf éventuellement pour des médicaments très coûteux (ce qui n'est pas le cas des médicaments inhalés actuels de la BPCO).

Dans le domaine des DIPS, les améliorations pourraient venir, comme pour les AD, de l'utilisation des nanotechnologies (avec les mêmes réserves qu'indiquées au paragraphe précédent) [104].

## Les systèmes de nébulisation (NEB)

En dépit de leurs inconvénients, portabilité et temps d'administration notamment, les NEB restent très utilisés dans le contexte de l'urgence, mais aussi pour les patients incapables d'utiliser correctement AD ou DIPS. Ils sont aussi en première ligne dans la prise en charge de certaines maladies chroniques, au premier rang desquelles la mucoviscidose et les dilatations de bronches. Tout cela explique le maintien d'une recherche constante d'améliorations technologiques dans ce domaine ayant abouti ces dernières années à des avancées indiscutables [110].

Les appareils pneumatiques, qui sont les plus utilisés, ont pour principe de fonctionnement de générer un flux d'air à grande vitesse qui entraîne un effet Venturi et une « atomisation » de la solution à nébuliser. Les principaux inconvénients des NEB traditionnels, non commandés par la respiration du patient, sont la faible quantité délivrée dans les voies aériennes du patient et la dispersion du produit dans l'environnement extérieur.

La mise au point de NEB dirigés par la respiration du patient, dont le Pari LC® Star et l'aeroEclipse II® sont des exemples, a permis d'améliorer très significativement ces deux paramètres [110].

Une nouvelle génération d'appareils est représentée par les nébuliseurs à tamis, statique ou vibrant. Dans ce dernier cas, la solution passe à travers un tamis animé de mouvements vibratoires. La taille des particules émises dépend de la taille des trous du tamis, de la fréquence des vibrations et des propriétés physicochimiques du médicament. Ces appareils assurent une nébulisation rapide tout en étant peu encombrants (certains comme l'e-flow® tiennent dans la main), silencieux et sans aucun volume résiduel. Leurs principaux inconvénients sont liés aux contraintes de réalisation de la nébulisation qui nécessite une participation active du patient (respiration lente, régulière et profonde) et aux procédés de désinfection de la membrane qui ne peuvent se faire à froid [111].

L'incorporation de composants électroniques au système NEB, afin d'adapter les conditions de délivrance du produit à la situation ventilatoire du patient, représente un progrès supplémentaire. Ainsi, dans le système I-Neb®, le profil inspiratoire du patient est déterminé pendant une série d'inspirations préalable au déclenchement de l'aérosolisation. Celle-ci est alors dispensée selon les modalités considérées comme optimales pour la pénétration dans les voies aériennes. Le système AKITA® est encore plus évolué. En effet à partir des indications recueillies sur le type de ventilation du patient, l'appareil est ensuite capable de guider le malade dans ses manœuvres inspiratoires pour optimiser le temps d'administration et la déposition dans les voies respiratoires [112].

Les systèmes d'administration des traitements inhalés n'ont cessé de faire l'objet d'amélioration depuis leur invention. Ces dernières années, les avancées les plus significatives ont surtout concerné les dispositifs de nébulisation avec l'évolution vers un concept « d'inhalateur intelligent » véritablement adapté au patient [14]. Il n'est toutefois pas impossible d'envisager que la miniaturisation et les autres progrès technologiques permettent de transférer rapidement ce concept aux aérosols doseurs et aux dispositifs d'inhalation de poudre sèche.

- Il existe trois types de dispositifs d'administration des médicaments inhalés :
  - les aérosols doseurs, pas toujours faciles à utiliser par le patient (nécessité de coordonner le déclenchement de l'aérosol et l'inspiration) ; certains administrent des particules ultrafines ciblant plus particulièrement les VAD ;
  - les dispositifs d'inhalation de poudres sèches, d'utilisation plus simple mais qui peuvent poser des problèmes de reproductibilité de la dose administrée et de sa fraction respirable, selon le débit inspiratoire en particulier ;
  - les systèmes de nébulisation, qui ont d'autres inconvénients, portabilité et temps d'administration notamment mais qui offrent beaucoup de perspectives (nébuliseurs « intelligents »).

## Conclusions

Si la participation des VAD à la physiopathologie de la BPCO et à ses conséquences physiologiques et cliniques ne fait guère de doute (voir les précédents articles de cette série) [5–7], les effets des traitements existants sur les VAD demeurent peu documentés. Les principales données proviennent d'évaluations indirectes via la distension. Elles concernent les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés, de façon plus anecdotique la N-acétylcystéine. Les diverses approches anti-inflammatoires par voie systémique, existantes (macrolides) ou à venir, ont un potentiel d'action sur la VAD, mais leur pertinence clinique est encore inconnue. Des progrès dans la délivrance des agents inhalés sur la distalité de l'arbre aérien ont été effectués (particules extrafines) ou sont en préparation. Là encore, les bénéfices réels qui pourront en être tirés par rapport à l'existant restent incertains.

### POINTS ESSENTIELS

- Les bronchodilatateurs sont très utilisés dans la BPCO quand il existe une dyspnée d'effort.
- Les associations fixes sont moins souvent indiquées : VEMS inférieur à 50 % (budésonide + formotérol) ou 60 % (salmétérol + fluticasone) et exacerbations répétées et présence de symptômes.
- Les manifestations cliniques et fonctionnelles respiratoires de la BPCO sont en partie liées à l'atteinte des VAD (inflammation, remodelage, conséquences mécaniques de l'emphysème).
- L'ensemble des voies aériennes étant impliqué dans la physiopathologie des maladies bronchiques obstructives, les agents thérapeutiques bronchodilatateurs et anti-inflammatoires doivent se déposer sur l'ensemble de l'arbre aérien, notamment au niveau distal.
- L'efficacité des traitements ciblant les VAD dépend des molécules utilisées mais aussi des systèmes d'administration de ces médicaments.

## Déclarations d'intérêt

P.D. : consultant, investigateur ou intervenant lors de symposium pour Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, MSD-Chibret, Novartis, Nycomed, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis, Servier, Schering-Plough, Stallergènes.

G.J. : honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Pfizer.

H.M. : perception d'honoraires pour participation à des congrès, action de formation, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer, Chiesi, Glaxo, Lilly, Novartis, Roche.

T.C. : honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale

continue, travaux de recherche ou participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis.

A.D. : honoraires pour conseil scientifique, participation à des symposiums et à des congrès de la part des laboratoires pharmaceutiques suivants : AstraZeneca, GSK, MSD, Novartis et Chiesi.

NR : honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Hoffman La Roche, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer, TEVA.

## Remerciements

Cet article a été rédigé à partir de communications à un Workshop organisé en novembre 2009 par les laboratoires Chiesi. La rédaction a été effectuée en toute indépendance des auteurs vis-à-vis du sponsor.

## Références

- [1] National Heart Lung and Blood Institute. NIH, World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease; 2009. <http://www.goldcopd.com>. Dernier accès le 08/04/2011.
- [2] Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332–8.
- [3] Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
- [4] Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1967–76.
- [5] Dusser D. Une nouvelle série sur l'atteinte des voies aériennes distales dans la BPCO. *Rev Mal Respir* 2011;28:127.
- [6] Garcia G, Perez T, Verbanck S. Explorations fonctionnelles respiratoires des voies aériennes distales dans la BPCO. *Rev Mal Respir*. In press.
- [7] Burgel PR, Bourdin A, Pilette C, Garcia G, Chanez P, Tillie-Leblond I. Modifications structurales et inflammation dans la BPCO importance des voies aériennes distales. *Rev Mal Respir* 2011;28:749–60.
- [8] Devillier P, Naline E, Dubus JC. Pourquoi et comment mesurer et optimiser le dépôt pulmonaire des traitements inhalés? *Rev Mal Respir* 2009;26:1–11.
- [9] Hogg JC, Chu FC, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53.
- [10] Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for  $\beta_2$ -long-acting adrenergic agonist in COPD. *Chest* 2001;120:258–70.
- [11] Leff AR, Herrnreiter A, Naclerio RM, et al. Effect of enantiomeric forms of albuterol on stimulated secretion of granular protein from human eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;10:97–104.

- [12] Tantucci C, Duguet A, Similowski T, et al. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998;12:799–804.
- [13] Duranti R, Filippelli F, Bianchi R, et al. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002;122:2009–14.
- [14] Borrill ZL, Houghton CM, Tal-Singer R, et al. The use of plethysmography and oscillometry to compare long-acting bronchodilators in patients with COPD. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65:244–52.
- [15] Ohrui T, Yanay M, Sekizawa K, et al. Effective site of bronchodilation by beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with chronic obstructive pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure with new catheter. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:88–91.
- [16] Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol* 2008;154:1558–71.
- [17] Celli B, ZuWallack R, Wang S, et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003;124:1743–8.
- [18] O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832–40.
- [19] Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006;73:420–7.
- [20] Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Pravettoni C, et al. Impairment of small airways in COPD patients with frequent exacerbations and effects of treatment with tiotropium. *Int J COPD* 2008;3:123–6.
- [21] Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007;30:472–8.
- [22] Perng W, Toa CW, Su KC, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2009;33:778–84.
- [23] Poolson JB, Kazanowxki JJ, Goldman AL, et al. Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5:535–9.
- [24] Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1371–6.
- [25] Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506–10.
- [26] Wesseling G, Mostert R, Wouters EFM. A comparison of the effects of anticholinergic and  $\beta$ -agonist and combination therapy on impedance in COPD. *Chest* 1992;101:166–73.
- [27] Cazzola M, Centanni S, Santus P, et al. The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD. *Respir Med* 2004;98:1214–21.
- [28] Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509–17.
- [29] Singh D, Brooks J, Hagan G, et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63:592–8.
- [30] Karpel JL, Kotch A, Zinny M, et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled  $\beta$ -agonist and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994;105:1089–94.
- [31] ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661–70.
- [32] Tschumperlin DJ, Shively JD, Kikuchi T, et al. Mechanical stress triggers selective release of fibrotic mediators from bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:142–9.
- [33] Balbi B, Majori M, Bertacco S, et al. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Chest* 2000;117:1633–7.
- [34] Ozol D, Aysan T, Solak ZA, et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir Med* 2005;99:1494–500.
- [35] Verhoeven GT, Wijkhuijs AJM, Hooijkaas H, et al. Effect of an inhaled glucocorticoid on reactive oxygen species production by bronchoalveolar lavage cells from smoking COPD patients. *Inflammation* 2000;9:109–13.
- [36] Williamson P, Menzies D, Clearie K, et al. Dose-response for inhaled fluticasone on airway and systemic inflammation in COPD. Congress of the European Respiratory Society 2009:A2015.
- [37] Sandek K, Bratel T, Lagerstrand L. Effects of diffusing capacity and ventilation-perfusion relationships of budesonide inhalations for 2 months in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001;95:676–84.
- [38] Nava S, Compagnoni ML. Controlled short-term trial of fluticasone propionate in ventilator-dependent patients with COPD. *Chest* 2000;118:990–9.
- [39] Corda L, Bertella E, La Piana GE, et al. Inhaled corticosteroids as additional treatment in alpha1-antitrypsin-deficiency-related COPD. *Respiration* 2008;76:61–8.
- [40] O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647–56.
- [41] Cooper PR, Panettieri RA. Steroids completely reverse albuterol-induced  $\beta$ 2-adrenergic receptor tolerance in human small airways. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:734–40.
- [42] Mortimer KJ, Tattersfield AE, Tang Y, et al. Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation: effect of induced bronchoconstriction. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:439–44.
- [43] Thomeer M, Demedts M, Behr J. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the IFIGENIA follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004:169.
- [44] Chapron-Fouché J, Burgel PR. Mucolytiques et thérapeutiques augmentant la clairance mucociliaire. EMC (Elsevier Masson SAS Paris) Pneumologie, 6000 P-10, 2009.
- [45] Repine JE, Lankhorst IL, Debacker WA, et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341–57.
- [46] Rahman I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *Am J Physiol* 1999;277:1067–88.
- [47] Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269–80.
- [48] Dekhuijzen PN. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:629–36.
- [49] Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant N-acetylcysteine. *Respiration* 1986;50:31–42.
- [50] Maccio A, Madeddu C, Panzone F, et al. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:693–703.
- [51] Decramer M, Rutten van Molken M, Dekhuijzen R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-utility

- Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
- [52] Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocistein on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013–8.
- [53] Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo controlled study. *Chest* 2009;136:381–6.
- [54] Leuppi J, Tandjung R, Anderson S, et al. Prediction of treatment-response to inhaled corticosteroids by mannitol challenge test in COPD. A proof of concept. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:83–8.
- [55] Puchelle E, Zahm JM, De Bentzmann S, et al. Effect on rh Dnase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1996;9:765–9.
- [56] Steiner I, Erralt P, Kubesh K, et al. Pulmonary pharmacokinetics and safety and nebulized duramycin in healthy male volunteers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;378:323–33.
- [57] Kellerman D. P2Y2 receptor agonists. *Chest* 2002;121:201–5.
- [58] Daviskas E, Anderson S, Gonda I, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1996;9:725–32.
- [59] Middleton P, Pollard K, Wheatley J. Hypertonic saline alters ion transport across the human airway epithelium. *Eur Respir J* 2001;17:195–9.
- [60] Taube C, Holz O, Mucke M, et al. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1810–5.
- [61] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2008;359:2355–65.
- [62] Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:554–64.
- [63] Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:31–4417.
- [64] Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J* 2001;17:995–1007.
- [65] Sethi S, Mallia P, Johnston SL. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:532–4.
- [66] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847–52.
- [67] Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:400–7.
- [68] Clément A, Tamalet A, Leroux E, et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902.
- [69] Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD002203.
- [70] Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. The effect of oral clarithromycin on health status and sputum bacteriology in stable COPD. *Respir Med* 2005;99:208–15.
- [71] Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139–47.
- [72] Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:331–50.
- [73] Hodge S, Hodge G, Jersmann H, et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:139–48.
- [74] Spina D. PDE4 inhibitors: current status. *Br J Pharmacol* 2008;155:308–15.
- [75] Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563–71.
- [76] Rennard S, Knobil K, Rabe KF, et al. The efficacy and safety of cilomilast in COPD. *Drugs* 2008;68:3–57.
- [77] Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:543–55.
- [78] Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:734–43.
- [79] Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992–6.
- [80] de Boer WI, Alagappan VK, Sharma HS. Molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: potential targets for therapy. *Cell Biochem Biophys* 2007;47:131–48.
- [81] Barnes PJ. Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest* 2008;134:1278–86.
- [82] Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008;118:3546–56.
- [83] Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:234–8.
- [84] Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. COPD Investigators. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926–34.
- [85] Dentener MA, Creutzberg EC, Pennings HJ, et al. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respiration* 2008;76:275–82.
- [86] Bracke KR, Demedts IK, Joos GF, et al. CC-chemokine receptors in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007;6:75–9.
- [87] Grönke L, Beeh KM, Cameron R, et al. Effect of the oral leukotriene B4 receptor antagonist LTB019 on inflammatory sputum markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:409–17.
- [88] Woodside DG, Vanderslice P. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *BioDrugs* 2008;22:85–100.
- [89] Djekic UV, Gaggar A, Weathington NM. Attacking the multi-tiered proteolytic pathology of COPD: new insights from basic and translational studies. *Pharmacol Ther* 2009;121:132–46.
- [90] Edwards MR, Bartlett NW, Clarke D, et al. Targeting the NF-kappaB pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2009;121:1–13.
- [91] Marwick JA, Chung KF. Glucocorticoid insensitivity as a future target of therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:297–309.
- [92] Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822–33.
- [93] Adcock IM, Barnes PJ. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance. *Chest* 2008;134:394–401.
- [94] Belloni PN, Garvin L, Mao CP, et al. Effects of all-trans-retinoic acid in promoting alveolar repair. *Chest* 2000;117:2355–415.
- [95] Hind M, Stinchcombe S. Palovarotene, a novel retinoic acid receptor gamma agonist for the treatment of emphysema. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:1243–50.



- [96] Stolck J, Cooper BG, Stoel B, et al. Retinoid treatment of emphysema in patients on the Alpha-1 International Registry. The REPAIR study: study design, methodology and quality control of study assessments. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:319–32.
- [97] D'Agostino B, Sullo N, Siniscalco D, et al. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:681–7.
- [98] Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the aerosol drug management improvement team. *Respir Med* 2006;100:1479–94.
- [99] Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med* 2008;102:10–9.
- [100] Dolovich MR, Arens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence based guidelines. *Chest* 2005;127:335–71.
- [101] Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:290–303.
- [102] Anderson P. Use of respimat soft mist inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:251–9.
- [103] Brand P, Hederer B, Austen G, et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:763–70.
- [104] Bailey MM, Berkland CJ. Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery. *Med Res Rev* 2009;29:196–212.
- [105] Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue JF. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu Rev Biomed Eng* 2008;10:195–220.
- [106] Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care* 2005;50:1304–12.
- [107] Everard ML, Devadason SG, Le Souëf PN. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir Med* 1997;91:624–8.
- [108] Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497–504.
- [109] White S, Bennett DB, Cheu S, et al. EXUBERA: pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:896–906.
- [110] Watts AB, McConville JT, Williams 3rd RO. Current therapies and technological advances in aqueous aerosol drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34:913–22.
- [111] Juchet A, Dubus JC, Dutau G. La nébulisation en pratique chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:504–7.
- [112] Scheuch G, Siekmeier R. Novel approaches to enhance pulmonary delivery of proteins and peptides. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:615–25.