

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le tiotropium (SPIRIVA®)

J.L. CORHAY (1), R. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : Le SPIRIVA® (tiotropium) est un anticholinergique à longue durée d'action, à inhale une fois par jour. Il agit via un antagonisme prolongé des récepteurs muscariniques M3 situés sur les muscles lisses des voies respiratoires, produisant par là une bronchodilatation d'au moins 24h. De nombreuses études cliniques ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de fond de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère. Le SPIRIVA® améliore la fonction respiratoire, la dyspnée et la qualité de vie, et, réduit la fréquence des exacerbations chez les patients BPCO.

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) constitue un énorme fléau tant à l'échelle mondiale que locale. En 2020, la BPCO devrait être dans le top 5 des pathologies les plus répandues dans le monde (1). Cette affection est sous-diagnostiquée, ainsi, la prévalence de la BPCO en Belgique est estimée à \pm 680000 patients, ceci sur base d'une extrapolation d'une étude épidémiologique suédoise (2). Dans cette dernière étude, la prévalence de la BPCO, selon les critères du «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD) atteignait 14% chez les sujets de plus de 45 ans et 66.7% des fumeurs de plus de 76 ans.

D'après les directives du GOLD (3), la BPCO est définie comme une affection caractérisée par une limitation des débits aériens qui n'est pas totalement réversible. L'obstruction bronchique, généralement progressive, est associée à une réaction inflammatoire pathologique suite à l'inhalation de particules et de gaz toxiques. Le tabagisme a depuis longtemps été identifié comme la cause principale des BPCO, loin devant l'exposition professionnelle et la pollution. Le diagnostic peut être posé lorsque les patients rapportent une toux, des expectorations et de la dyspnée. A l'examen spirométrique, le patient BPCO montre un rapport volume expiratoire maximal en une seconde sur la capacité vitale (VEMS/CV) inférieur à 70%. La prise en charge actuelle de la BPCO repose sur les directives du GOLD, ces dernières préconisent une approche par paliers successifs en fonction de la progression de la maladie qui est essentiellement évaluée par le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), le VEMS et la dyspnée (Tableau I).

SPIRIVA®

SUMMARY : SPIRIVA® (tiotropium) is a long-acting anticholinergic bronchodilator, inhaled once a day, which produces relaxation of airway smooth muscle through antagonism of acetylcholine at M3-muscarinic receptors. Its duration of action is at least 24h with once daily administration of tiotropium. Several studies have shown its efficacy and its good tolerance in the treatment of patients who are suffering from moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). SPIRIVA® improves spirometric measurements and quality of life, and reduces dyspnea and exacerbation rate in COPD patients.

KEYWORDS : Tiotropium - Anticholinergic bronchodilator - COPD.

LES ANTICHOLOINERGIQUES ET MODE D'ACTION DU TIOTROPIUM.

Les bronchodilatateurs jouent un rôle important dans le traitement de la BPCO et les anticholinergiques sont connus depuis longtemps pour leur efficacité et leur bonne tolérance. Ainsi, l'ipratropium bromide et oxitropium bromide en aérosols permettent une bronchodilatation par l'inhibition du tonus cholinergique et réduisent les sécrétions bronchiques des patients souffrant de BPCO. Si ces médications sont largement utilisées, leur action est limitée dans le temps (4-6 h) ce qui constraint le patient à prendre plusieurs fois par jour son traitement. Depuis le 1 mars 2004, le bromure de tiotropium (SPIRIVA®), un anticholinergique à longue durée d'action, est remboursé par l'INAMI dans le traitement de fond de la BPCO et cela dès le stade II (tableau I), il maintient une bronchodilatation de 24 heures avec une seule prise par jour.

Pour rappel, seuls les sous-types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3 ont été identifiés dans les voies respiratoires chez l'homme (figure 1). Les récepteurs M1 se trouvent dans les ganglions parasympathiques et facilitent la transmission cholinergique, les récepteurs M2 sont en situation post-ganglionnaire et inhibent la sécrétion d'acétylcholine, enfin les récepteurs M3 sont présents au niveau des muscles lisses des bronches et glandes à mucus. Après stimulation par l'acétylcholine, les récepteurs M1 et M3 jouent donc le rôle de médiateur de l'effet cholinergique responsable du rétrécissement de la lumière des voies respiratoires tel qu'il est observé dans la BPCO. Par conséquent l'anticholinergique idéal devrait bloquer préférentiellement les récepteurs M1 et M3, tout en préservant la fonction inhibitrice des récepteurs M2. Le mode d'action du bromure de tiotropium s'ap-

(1) Consultant

(2) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, B 35 4000 Liège, Belgique

TABLEAU I : RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DANS LA BPCO (GOLD 2003).

STADES	0 : A risque	I: Légère	II: Modérée	III: Sévère	IV: Très sévère
Caractéristiques:	Symptômes chroniques (Toux, expectorations) Spiermetrie normale	VEMS/CV <70% VEMS ≥ 80% VP avec ou sans symptômes associés.	VEMS/CV <70% 50% < VEMS <80% VP 30% < VEMS <50% VP avec ou sans symptômes associés.	VEMS/CV <70% 30% < VEMS <50% VP avec ou sans symptômes associés.	VEMS/CV <70% VEMS <30% VP ou VEMS < 50% VP avec insuffisance respiratoire chronique ou cœur pulmonaire chronique.
Eviter les facteurs de risque(tabac) ; vaccination influenza					
Bronchodilatateurs à courte durée d'action en cas de besoin.					
				Traitement de fond avec un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action.	
				Revalidation.	
				Corticostéroïdes inhalés si exacerbations répétées	
					Oxygénothérapie si IRC
					Chirurgie
				Tiotropium	

proche de ce modèle, en effet si son affinité (nettement supérieure à l'ipratropium) de liaison est identique vis-à-vis des trois sous-types de récepteurs muscariniques, sa dissociation des récepteurs M1 et M3 est nettement plus lente que sa dissociation des récepteurs M2 avec conséquemment une action plus prolongée (4,5).

BÉNÉFICES CLINIQUES.

L'efficacité du tiotropium a tout d'abord été clairement démontrée par rapport au placebo avant d'être comparée à l'ipratropium et au salmétérol en particulier.

Sa durée d'action est prolongée, comme en attestent les études qui montrent dans la BPCO un changement spirométrique significatif (versus placebo), sur plus de 24 h après l'utilisation du tiotropium (6,7). Trente minutes après la première inhalation de tiotropium il y a déjà une augmentation significative du VEMS de 21%, et le VEMS vallée (moyenne entre le VEMS à -60 et -5 minutes avant la première dose journalière) atteint le «steady state» au-delà des deux premiers jours de traitement (8). Casaburi et coll (2002) dans une étude randomisée en double aveugle d'une durée d'un an, comparant dans la BPCO modérée à très sévère le tiotropium au placebo (7), ont montré que le tiotropium à la dose de 18 µg induisait dans les trois heures suivant son utilisation une augmentation significative du VEMS ($\pm 22\%$) par rapport à la valeur de départ, et par rapport au placebo. Cette étude met aussi en évidence la persistance de la bronchodilatation (c'est-à-dire pas de tachyphylaxie) et cela au

moins jusqu'à 12 mois (figure 2 : adaptée de la référence 7). Suite à l'utilisation chronique du tiotropium 1X/jour le VEMS vallée était augmenté de $\pm 12\%$ (110-130 ml) par rapport au VEMS de base, et donc augmenté de manière significative par rapport au placebo. Le tiotropium améliore aussi significativement la dyspnée, plainte la plus fréquente et la plus invalidante des patients BPCO, réduit le nombre d'exacerbations (aggravation des symptômes pendant 3 jours au moins) et d'hospitalisations, et enfin améliore la qualité de vie des patients (7).

Une étude de Vincken et coll (2002), randomisée et en double aveugle, portant sur 12 mois et comprenant 535 patients souffrant de BPCO modérée à très sévère, a bien démontré, sur toute la durée de l'étude, la supériorité du tiotropium 18 µg (1X/jour) par rapport à l'ipratropium 40 µg (anticholinergique de référence utilisé 4X/jour) (9). Ainsi, le tiotropium, par comparaison avec l'ipratropium, améliore significativement la fonction respiratoire (VEMS et capacité vitale forcée ou CVF), la dyspnée et la qualité de vie appréciée par le score du questionnaire respiratoire de Saint-George (intégrant l'impact des symptômes, des limitations de la mobilité ou de capacité physique, ainsi que la souffrance psychologique liée à la BPCO), réduit significativement le nombre des exacerbations de 24% et l'utilisation de médications de secours (salbutamol).

A ce jour, seules deux études publiées, randomisées et en double aveugle (incluant au moins 500 patients), ont comparé sur une durée de 6 mois le tiotropium (18 µg 1X/jour) avec un bêta 2-

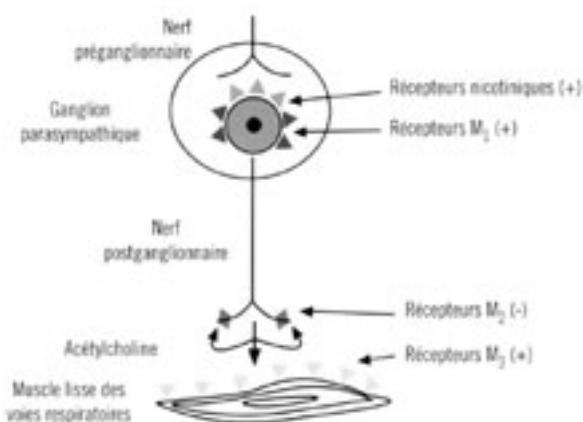


Figure 1 : Sous-types de récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3) au niveau des bronches .

agoniste à longue durée d'action, ici en l'occurrence le salmétérol 50 μ g inhalé deux fois par jour (10,11). Dans l'étude de Donohue et coll (2002), les auteurs ont montré une amélioration de la dyspnée et de la fonction respiratoire (VEMS, CVF) significativement supérieure pour le tiotropium par rapport au salmétérol, surtout à la 24^{ème} semaine, ceci probablement en raison d'une tachyphylaxie pour le salmétérol (10). L'étude de Brusasco et coll (2003) confirmera la supériorité du tiotropium sur le salmétérol quant à l'amélioration des valeurs spirométriques (11).

Par ailleurs, lors du congrès de l' American Thoracic Society 2003 qui s'est tenu à Seattle, un groupe de travail belgo-néerlandais a présenté deux abstracts sur le traitement combiné par deux bronchodilatateurs à longue durée d'action dans le traitement de la BPCO. Dans la première étude (12), il a été établi qu'un traitement de la BPCO modérée à très sévère par tiotropium (une prise par jour) pendant six semaines induit un effet bronchodilatateur diurne significativement plus prononcé que le bêta 2-mimétique à longue durée d'action (formotérol administré deux fois par jour). Durant la nuit, la bronchodilatation induite par les deux formes thérapeutiques était comparable. Il a également été établi qu'un traitement combiné associant tiotropium et le formotérol, tous deux administrés une fois par jour le matin, est non seulement sûr et bien toléré, mais améliore en outre nettement la fonction pulmonaire et réduit significativement l'utilisation concomitante d'un bêta 2-mimétique à courte durée d'action. L'autre étude (13) a constaté que l'effet du traitement combiné peut être encore amélioré en administrant le formotérol deux fois par jour. Après déjà deux semaines de traitement les investigateurs ont objectivé une nette amélioration, non seulement diurne, mais aussi nocturne de la fonction respiratoire. Un effet additif, dû à des mécanismes d'action différents, avait déjà été

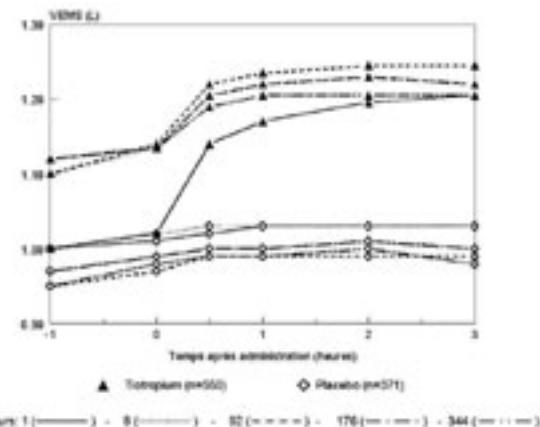


Figure 2 : Réponse du VEMS dans la BPCO suite à l'administration de tiotropium ou du placebo. Notons que l'élévation du VEMS pré-dose (-1h), au delà de la valeur basale dans les jours qui suivent le premier jour de traitement dans le groupe recevant le tiotropium (>24h)

démontré lors de l'association de β 2-mimétiques (à courte et à longue durée d'action) et de l'ipratropium (14-15).

L'effet du tiotropium sur la tolérance à l'effort est toujours en cours d'évaluation, cependant dans une étude récente randomisée et contrôlée par placebo, menée en double aveugle chez 187 patients souffrant de BPCO avec hyperinflation, O'Donnell DE et al (16) ont clairement démontré que le tiotropium améliore la tolérance à l'effort (réduction de la dyspnée d'effort et augmentation du temps d'endurance lors d'un test ergospirométrique réalisé à 75% de la puissance mécanique maximale) par rapport au placebo. Les auteurs montreront aussi que le tiotropium améliore la capacité inspiratoire et diminue la distension pulmonaire (air trapping), pendant les 24 heures après le première administration du tiotropium et durant les six semaines de l'étude. Ces dernières données ne sont pas théoriques car il existe une corrélation claire entre la distension pulmonaire et la sensation de dyspnée.

POSOLOGIE, MODE D'ADMINISTRATION ET TOLÉRANCE.

La boîte contient 30 gélules à inhaller, la posologie étant d'une gélule de 18 mg de tiotropium par jour. Le SPIRIVA[®] est inhalé de manière efficace au moyen d'un HandiHaler[®], spécifiquement développé pour les patients atteints de BPCO. En effet, une étude *in vitro* a démontré que la poudre sèche est évacuée à des débits inspiratoires aussi faibles que 20 L/min, des débits que des patients souffrant de BPCO, même sévères, étaient capables de générer pour assurer la délivrance du tiotropium (17). La gélule est percée en poussant sur un bouton. Le patient doit ensuite inhaller lentement et profondément. Le flux inspiratoire du

patient induit une vibration de la gélule, libérant ainsi son contenu, qui est alors inhalé.

Le SPIRIVA® est remboursé dans la BPCO modérée, sévère et très sévère selon les critères du GOLD 2003 (Moniteur Belge 19.02.2004), en catégorie Bf et sans l'accord préalable du médecin-conseil, mais le médecin prescripteur devra mentionner sur l'ordonnance «régime du tiers payant applicable». Le nombre de conditionnements remboursables est de maximum 13 par an.

Il présente par ailleurs une sécurité d'utilisation et une bonne tolérance. L'effet secondaire le plus fréquemment décrit est la sécheresse buccale (10% à 16%), un effet de classe des anticholinergiques, habituellement légère et disparaissant souvent avec la poursuite du traitement (7,10,11). Parmis les autres réactions indésirables, on relèvera notamment la constipation, la moniliose, la sinusite et la pharyngite, toutes avec des fréquences de 1 à 2% supérieures à celles observées avec le placebo. Comme pour tous les anticholinergiques, il convient d'être prudent en cas de glaucome et d'hyperplasie prostatique (risque de rétention urinaire).

CONCLUSION

Le SPIRIVA® (tiotropium) est un anticholinergique à longue durée d'action, à inhale une fois par jour et qui agit via un antagonisme prolongé des récepteurs M3, avec consécutivement une bronchodilatation sur plus de 24h. De nombreuses études cliniques ont montré son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement d'entretien de patients atteints de BPCO. Il a acquis actuellement une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des patients BPCO et cela dès le stade modéré (II selon le GOLD 2003). C'est dans cette dernière indication qu'il est remboursé par l'INAMI depuis le 1er mars 2004.

RÉFÉRENCES

1. Lopez AD, Murray CCJL.— The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*, 1998, **4**, 1241-1243.
2. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al.— Not 15 but 50% of smokers develop COPD ? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*, 2003, **97**, 115-122.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive disease, NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop report (updated 2003; available at www.goldcopd.com. Accessed December 19, 2003). *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 1256-1276
4. Disse B, Speck GA, Rominger K.L et al.— Tiotropium (Spiriva®): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*, 1999, **64**, 457-464.
5. Disse B, Reichl R, Speck GA et al.— Ba679 Br., a novel anticholinergic bronchodilatator. *Life Sci*, 1993, **52**, 537-544.
6. Maessen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ et al.— Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Dutch study group. *Eur Respir J*, 1995, **8**, 1506-1513.
7. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al.— A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 217-224.
8. van Noord JA, Smeets JJ, Custers FLJ et al.— Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive disease. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 639-644.
9. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM et al.— Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*, 2002, **19**, 209-216.
10. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al.— A 6 month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*, 2002, **122**, 47-55.
11. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M et al.— Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*, 2003, **58**, 399-404.
12. van Noord JA, Aumann J, Janssens E et al.— Comparison of once-daily tiotropium, twice daily formoterol and the free combination once-daily, in patients with COPD. *Am J Respir Crit Med*, 2003, **167** (7), A320
13. van Noord JA, Aumann J, Janssens E et al.— Tiotropium maintenance therapy in patients with COPD and the 24-h spirometric benefit of adding once or twice daily formoterol during 2-week treatment periods. *Am J Respir Crit Med*, 2003, **167** (7), A95
14. Combivent inhalation Aerosol Study Group.— In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either alone: an 85-day multicenter trial. *Chest* 1994, **105**, 1411-1419.
15. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA et al.— Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*, 2000, **15**, 878-885.
16. O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B et al.— SPIRIVA® (tiotropium) improves exercise tolerance in COPD (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, A227.
17. O'Donnell DE, Magnussen H, Aguilaniu B et al.— SPIRIVA® (tiotropium) reduces exertional dyspnea in COPD (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **165**, A265.
18. Chodosh S, Flanders JS, Kesten S et al.— Effective delivery of particles with HandiHaler, dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Med*, 2001, **14**, 309-315.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Corhay J-L, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman B35, 4000 Liège.