Corrélations radiologiques et implications cliniques de la réponse paradoxale des agonistes β2 sur la fonction pulmonaire : un étude observationnelle

Présenté par: IDRISS DARAR

objectif:

- Une réponse bronchodilatateur a été observée dans une proportion significative de patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO).
- Cependant, il y a également des rapports d'une réponse paradoxale à β2agonistes résultant de bronchoconstriction.

- La bronchoconstriction asymptomatique est susceptible d'être beaucoup plus fréquente que la bronchoconstriction symptomatique par des agonistes β2, mais aucune étude systématique n'a été fait.
- Cette étude a évalué la prévalence de la réponse paradoxale chez les fumeurs actuels et anciens, avec et sans BPCO, et ses corrélations radiologiques et implications cliniques.

Methode

- Patients blancs et afro-américains non hispaniques (**âgés de 45 à 80 ans**) d'une grande étude multicentrique de COPD ont été classés en deux groupes sur la base d'une réponse paradoxale, définie comme au moins **12%** et **200 ml** réduction du volume expiratoire moyen en 1 sec (VEMS) ou la capacité vitale forcée (CVF), ou les deux, après administration d'une β2 agoniste à action brève (180 ug de salbutamol).

Résultats

- Une réponse paradoxal a été observée chez 453 (5%) de 9986 patients.
- Aucun des patients n' avait une bronchoconstriction symptomatique après l'administration B2 agoniste de courte durée d'action .

- Comparativement aux patients blancs, une réponse paradoxale s'est produite au double de la fréquence au Patients afro-américains (227 [7%] de 3282 vs 226 [3%] de 6704; p <0 · 0001).

- Aucune différence n'a été constatée entre les sexes dans les fréquences de réponse paradoxale (235 [4%] de 5325 hommes et 218 [5%] de 4661 femmes; p = 0 · 53).

	All patients			Patients with COPD			Smokers		
	Paradoxical response to bronchodilator group (n=453)	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=9533)	p value	Paradoxical response to bronchodilator group (n=198)	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=4241)	p value	Paradoxical response to bronchodilator group (n=255)	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=5292)	p value
Demographics									
Age (years)	58·4 (8·9)	59·7 (9·0)	0·004	62·2 (8·9)	63·1 (8·6)	0·120	55·5 (7·8)	56·9 (8·4)	0·011
Sex, female	218 (48%)	4443 (47%)	0·527	77 (39%)	1885 (44%)	0·124	141 (55%)	2558 (48%)	0·030
Ethnic origin, African-American	227 (50%)	3055 (32%)	0·0001	80 (40%)	921 (22%)	<0·0001	147 (58%)	2134 (40%)	<0·0001
Body-mass index (kg/m²)	29·2 (6·5)	28·8 (6·3)	0·146	27·6 (6·1)	27·9 (6·1)	0·481	30·5 (6·6)	29·5 (6·3)	0·013
Pack years	45·5 (28·5)	44·2 (24·7)	0·302	53·1 (34·4)	51·5 (26·8)	0·412	39·5 (21·1)	38·4 (21·2)	0·410
Current smoker	289 (64%)	4986 (52%)	<0·0001	102 (52%)	1824 (43%)	0·018	187 (73%)	3162 (60%)	<0·0001
Asthma	75 (17%)	1679 (18%)	0·302	38 (19%)	964 (23%)	0·244	37 (15%)	715 (14%)	0·649
Longacting antimuscarinic drugs	82 (18%)	1582 (17%)	0·437	73 (37%)	1417 (35%)	0·333	9 (4%)	165 (3%)	0·732
Longacting β agonists	21 (5%)	330 (3%)	0·203	17 (9%)	307 (7%)	0·497	4 (2%)	23 (<1%)	0·012
Inhaled corticosteroids or longacting β agonist	86 (19%)	1841 (19%)	0·787	67 (34%)	1530 (36%)	0·463	19 (7%)	311 (6%)	0·320
Spirometry									
Pre-bronchodilator FEV_1 (L)	2·07 (0·86)	2·15 (0·92)	0·047	1·57 (0·77)	1·56 (0·77)	0·832	2·45 (0·72)	2·63 (0·73)	<0·0001
Pre-bronchodilator FVC (L)	3·22 (0·95)	3·22 (1·03)	0·934	2·96 (0·90)	2·90 (1·03)	0·432	3·43 (0·94)	3·47 (0·95)	0·449
Pre-bronchodilator FEV_1:FVC ratio	0·63 (0·17)	0·65 (0·16)	0·001	0·52 (0·18)	0·52 (0·14)	0·826	0·72 (0·09)	0·76 (0·06)	<0·0001
FEV_1 change (%)	−7·6 (11·6)	6·3 (9·4)	<0·0001	−10·4 (13·4)	9·0 (11·3)	<0·0001	−5·4 (9·5)	4·1 (6·9)	<0·0001
FEV_1 change (mL)	−173 (254)	105 (150)	<0·0001	−201 (272)	115 (144)	<0·0001	−151 (238)	97 (154)	<0·0001
FVC change (%)	−14·9 (9·1)	4·6 (10·3)	<0·0001	−12·8 (11·6)	8·8 (12·2)	<0·0001	−16·5 (5·9)	1·2 (6·9)	<0·0001
FVC change (mL)	−474 (321)	112 (269)	<0·0001	−361 (363)	215 (292)	<0·0001	−562 (252)	28 (215)	<0·0001

Data are number (%) or mean (SD), unless otherwise indicated. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. FEV_1=forced expiratory volume in 1 sec. FVC=forced vital capacity.

Table 1: **Baseline characteristics of patients**

- La Capacité totale du poumon était plus faible chez les patients présentant une réponse paradoxale, mais il n'y avait aucune différence dans la capacité résiduelle fonctionnelle.

	All patients			Patients with COPD			Smokers		
	Paradoxical response to bronchodilator group (n=453)	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=9533)	p value	Paradoxical response to bronchodilator group (n=198)	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=4241)	p value	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=255)	Non-paradoxical response to bronchodilator group (n=5292)	p value
CT									
Total lung capacity (L)	5·2 (1·5)	5·5 (1·4)	<0·0001	5·8 (1·5)	6·0 (1·4)	0·049	4·6 (1·2)	5·2 (1·3)	<0·0001
Functional residual capacity (L)	3·3 (1·3)	3·2 (1·1)	0·392	4·0 (1·4)	3·9 (1·2)	0·082	2·7 (0·8)	2·7 (0·7)	0·641
%LAA-950insp	5·5 (9·5)	6·2 (9·6)	0·866	10·6 (12·2)	11·6 (12·2)	0·251	1·5 (2·4)	1·9 (2·5)	0·014
Emphysema (Perc15)	−910·4 (34·3)	−917·9 (31·6)	<0·0001	−930·9 (30·3)	−935·8 (28·3)	0·021	−893·9 (27·7)	−903·4 (26·2)	<0·0001
Gas trapping (%LAA-856exp)	22·9 (21·5)	21·9 (19·9)	0·077	37·7 (23·0)	35·7 (20·7)	0·226	11·2 (10·1)	10·8 (9·6)	0·532
Wall thickness (%bronchial wall area at segmental level)	62·1 (3·3)	61·4 (3·3)	<0·0001	62·8 (3·2)	62·4 (3·2)	0·067	61·6 (3·2)	60·5 (3·1)	<0·0001
Pi10	3·71 (0·13)	3·68 (0·13)	<0·0001	3·72 (0·14)	3·70 (0·14)	0·129	3·70 (0·12)	3·66 (0·12)	<0·0001
Quality of life									
MMRC	1·61 (1·48)	1·35 (1·45)	<0·0001	2·05 (1·46)	1·89 (1·47)	0·149	1·27 (1·41)	0·92 (1·28)	<0·0001
6MWD (m)	381 (127)	413 (121)	<0·0001	343 (127)	377 (124)	<0·0001	410 (118)	442 (111)	<0·0001
SGRQ	31·0 (23·2)	27·2 (22·9)	<0·0001	38·8 (22·7)	36·8 (22·9)	0·237	25·0 (21·8)	19·5 (19·8)	<0·0001
BODE index	1·87 (1·95)	1·43 (1·84)	<0·0001	2·94 (2·12)	2·47 (2·11)	0·002	1·04 (1·32)	0·62 (1·02)	<0·0001

Data are mean (SD), unless otherwise indicated. %LAA<950insp=%low attenuation area below a threshold of −950 Hounsfield Units at end inspiration. Perc15=density of lung in Hounsfield Units below which 15% of the voxels had the lowest attenuation numbers at full inspiration. %LAA<856exp=%low attenuation area below a threshold of −856 Hounsfield Units at end tidal expiration. Pi10=square root of the airway wall area of a standardised airway of 10 mm luminal perimeter. MMRC=Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale. 6MWD=6-min walk distance. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. BODE=Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index.

Table 2: **Comparison of CT imaging and indices of respiratory morbidity**

- Les mécanismes sous-jacents d’une réponse paradoxale restent inconnus. Une Bronchoconstriction aiguë après l'administration de bronchodilatateurs a été décrit dans les rapports de cas et plusieurs mécanismes ont été proposés, y compris une réaction indésirable à propulseurs utilisés dans les inhalateurs-doseurs.
- Une réaction immunoglobuline Immédiate au soja ou contenant des excipients contenant de la lécithine dans l'inhalateur, et l'irritation des bronches due à des conservateurs ou des flux d'air turbulent résultant de la technique d'inhalation inappropriée.
- Des conservateurs tels que le métabisulfite de sodium et le chlorure de benzalkonium et hyperosmolarité et l'acidité des solutions ont également été impliqués dans la bronchoconstriction après nébulisation de bronchodilatateurs.

- La Réponse paradoxale était deux fois plus fréquente chez les patients afro-américains que les patients blanc. C’est une nouvelle découverte que nous pourrait expliquer une partie les résultats observés chez les patients afro-américains atteints de BPCO qui ont souvent été expliquée par statut socio-économique faible, l'utilisation des soins de santé plus faible.

- Ces résultats impliquent que certains patients pourraient faire mieux avec l'arrêt d'agonistes de β2, et d'autres recherches sont nécessaires pour tester cette hypothèse.
- Que la réponse paradoxale est modifiable ou si elle pourrait être utilisée pour aider à sélectionner les traitements différents pour ce sous-ensemble de patients est également inconnu.

- Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si un statut paradoxal-réponse est une phénotype cliniquement stable et de confirmer si c’est un ensemble de fonctionnalité qui est identifiée aux patients afro-américaine présentant des caractéristiques cliniques spécifiques. Cette résultats pourraient avoir des implications pour l'utilisation de β2agonists chez certains patients.

conclusion

- La Réponse paradoxale à β2agonists est associée à de morbidité respiratoire qui est plus fréquente chez les Afro-Américains. Ces résultats pourraient avoir des implications pour l'utilisation d'agonistes de β2 dans certains des patients.

MERCI