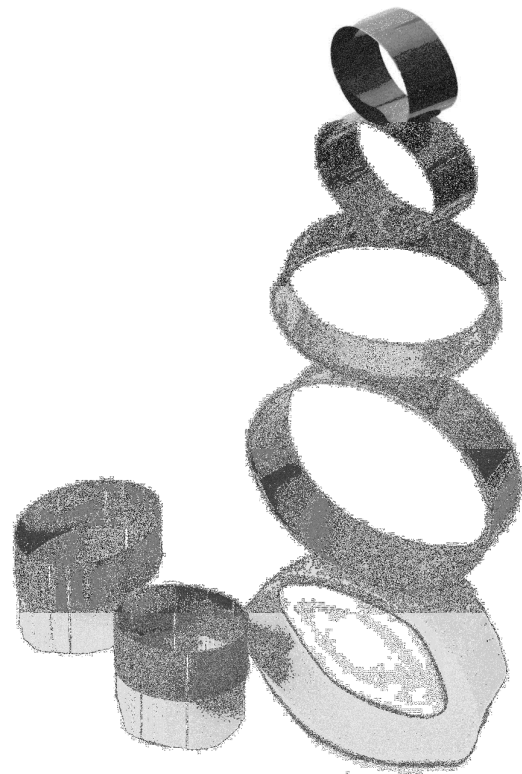




Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus - 24 novembre 2011

## Traitements efficaces de la BPCO



### **Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## ***Promoteur***

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSSEN, J. GERARD, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC

## ***Comité d'organisation***

Président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : E. DEROM, G. LIISTRO

Représentants du groupe bibliographique : B. CHATER, V. FOULON, G. LAEKEMAN, S. SIMOENS

Membres CEM : P. CHEVALIER, F. NIESTEN, F. SUMKAY

INAMI : A. DE SWAEF

## ***Groupe bibliographique***

Onderzoekscentrum voor Farmaceutische zorg en farmaco-economie – KULeuven (orateurs lors de la réunion de consensus : V. FOULON, G. LAEKEMAN, S. SIMOENS)

## ***Experts (orateurs)***

P. BARTSCH, G. BRUSSELLE, M. DECRAMER, B. DIERIKS, G. HOLLAERT, E. MARCHAND, J. VANDEVOORDE, A. VAN MEERHAEGHE

## ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

24 novembre 2011

## Traitements efficaces de la BPCO

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le «Onderzoekscentrum voor Farmaceutische zorg en farmaco-economie - KU-Leuven»), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI [www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> .

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Pauline Boeckxstaens (médecin généraliste)  
An De Sutter (médecin généraliste) Président  
Jacques Hutsebaut (spécialiste) Vice-Président  
Dirk Ommeslag (spécialiste)  
Rudi Peché (spécialiste)  
Michel Vanhalewyn (médecin généraliste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Els De Baerdemaeker  
Chris Van haecht

### *Représentants des pharmaciens*

Marie Van de Putte  
Charlotte Verrue

### *Représentants des paramédicaux*

Pascale Oumaziz  
Gregory Reychler

### *Représentants du public*

Erika Colen  
Martine Spitaels

### *Secrétariat durant les réunions du jury*

Herman Beyers (INAMI)  
André De Swaef (INAMI)

# Introduction

Le jeudi 24 novembre 2011, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur les traitements efficaces de la BPCO.

La présente réunion de consensus est la 26<sup>ème</sup> de la série.

En néerlandais on utilise le plus souvent le terme COPD pour la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui est l'abréviation du terme anglais 'Chronic Obstructive Pulmonary Disease'. Il s'agit d'une dénomination commune pour les affections pulmonaires bronchite chronique et emphysème pulmonaire.

Les processus inflammatoires dans les petites voies aériennes, appelées bronchioles, sont responsables du rétrécissement des voies respiratoires. Contrairement à l'asthme, ce rétrécissement est souvent irréversible. Dans l'emphysème, les parois des alvéoles sont endommagées. Outre la toux et des expectorations, la dyspnée (essoufflement) est un symptôme particulièrement important de cette maladie. Au cours de la maladie des «exacerbations» peuvent se produire. Cette aggravation temporaire des symptômes nécessite une approche spécifique.

Dans le monde entier, la BPCO est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Dans le monde occidental, le tabagisme en est la principale cause.

Le traitement efficace de la BPCO a été le thème choisi pour cette réunion de consensus, d'une part, parce que la BPCO est un problème majeur de santé et, d'autre part, parce que le traitement implique des coûts importants pour la communauté.

## *Cadre de cette réunion*

En concertation avec les experts, le comité d'organisation a délimité les sujets qui sont abordés aujourd'hui. Nous faisons d'abord connaissance avec les données chiffrées disponibles concernant l'approche médicamenteuse de la BPCO dans la pratique ambulatoire. Un second exposé d'introduction traite de la base physiopathologique, de l'épidémiologie, de la clinique et du diagnostic de la BPCO.

Ensuite, nous abordons en premier lieu la thérapie d'entretien. L'accent est essentiellement mis sur la pharmacothérapie, mais les traitements non médicamenteux sont également abordés. L'arrêt tabagique est peut-être la seule procédure qui peut influencer favorablement le décours naturel de la BPCO et est donc inclus dans notre programme. D'un point de vue légal, l'oxygène est un médicament. L'application de l'oxygénothérapie est en augmentation et c'est dès lors, l'occasion d'examiner l'utilisation efficace de l'oxygène dans le traitement d'entretien et pendant les poussées de la BPCO. La réunion de consensus se terminera par le débat sur le traitement des exacerbations de la BPCO. Les poussées légères à modérées peuvent être traitées dans la pratique ambulatoire, mais quand certains symptômes d'alarme se produisent, une référence à l'hôpital peut s'imposer.

# 1. Liste des abréviations utilisées et des guides de pratique

## Abréviations

ACP	American College of Physicians
ACPRC	Association of Chartered Physiotherapists in Respiratory Care
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ADL	Activités de la vie quotidienne (activities of daily living)
AP	Années-personnes
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
BMI	Body Mass Index
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD))
BTS	British Thoracic Society
CAP	Community Acquired Pneumonia
CAT	Test d'évaluation de la BPCO (COPD Assessment Test)
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CEBAM	Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CI	Intervalle de confiance (Confidence Interval)
CO	Monoxyde de carbone
CRDQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CVF	capacité vitale forcée
DAMPs	Motifs moléculaires associés aux lésions (Damage Associated Molecular Patterns)
DDD	Defined Daily Dose
DPI	Dry Powder Inhaler
EBM	Evidence Based Medicine
ECR	Essai contrôlé randomisé (RCT: Randomized Controlled Trial)
EPS	Echantillon permanent
ERS	European Respiratory Society
ETS	Fumée de cigarette ambiante (Environmental tobacco smoke)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
gr	Gramme
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
kPa	Kilopascal
LABA	$\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (Long Acting $\beta$ -Agonists)
LAMA	Long Acting Muscarine Antagonist
LLN	Limite inférieure de la normale (Lower limit of normal)
LTOT	Long Term Oxygen Therapy
MABA	Bifunctional Muscarinic Antagonist + $\beta_2$ -Agonist
MDI	Aérosol-doseur (Metered dose inhaler)
$\mu$ g	Microgramme
mL	Millilitre
mmHg	Millimètres de mercure
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
NCCC	National Collaborating Centre for Chronic Conditions
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap

NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
NRT	Substituts nicotiniques (Nicotine Replacement Therapy)
O <sub>2</sub>	Oxygène
OAD	Obstructive Airway Disease
OMS	Orde van Medische Specialisten
OR	Odds Ratio
OTC	Over-the-counter (« par-dessus le comptoir »)
PAMPs	Motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen Associated Molecular Patterns)
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Pression partielle en oxygène dans le sang artériel
Ph	aux d'acidité
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
RP	Réhabilitation pulmonaire
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	saturation artérielle en oxygène
SABA	Short-acting $\beta$ -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde

## Guides de pratique

Organisation	Zone d'application	Référence
ATS/ERS America Thoracic Society / European Respiratory Society	Etats-Unis / UE	Standards for the diagnosis and management of patients with COPD American Thoracic Society and European Respiratory Society, 2004 (updated September 2005)
NGC National Guideline Clearinghouse	Etats-Unis	Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care National Guideline Clearinghouse, 2004 (updated 2007). Bibliography: Finnish Medical Society Duodecim
LESA Landelijke Eerstelijns Samenwerkings-Afspraak	Pays-Bas	Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak COPD Huisarts en Wetenschap, juli 2007
BTS/ACPRC British Thoracic Society	Royaume-Uni	Guideline for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax 2009; 64; i1-152
BAPCOC Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee	Belgique	Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk (België) Huisarts Nu, 2009; 38: 311-328
SPLF Société de Pneumologie de la Langue Française	Pays francophones	Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO Revue des maladies respiratoires, Juin 2010
NICE National Institute for Health and Clinical Excellence	Royaume-Uni	Nice Clinical Guideline 101: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) NHS, June 2010
OMS Orde van Medisch Specialisten	Pays-Bas	Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland, maart 2010
GOLD Global initiative for Obstructive Lung Disease	Mondial	Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010

BÄK/AWMF/KBV (ook COPDd) Bundesärztekammer /Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften / Kassenärztliche Bundesvereinigung	Allemagne	COPD-langfassung Program für Nationale Versorgungs-Leitlinien, versi- on 1.2, juni 2006 (version 1.8, April 2011)
---	-----------	---



## 2. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 24 novembre 2011. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

### **3. GRADE:**

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

#### **Niveaux de preuve**

##### **A. Niveau de preuve élevé**

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

##### **B. Niveau de preuve modéré**

Signifie qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

##### **C. Niveau de preuve faible (ou très faible)**

Signifie qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des ECR présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### **Niveaux de recommandation**

##### **1. Forte recommandation**

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

##### **2. Faible recommandation**

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

## 4. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

### 1. Exacerbation aiguë de BPCO

#### 1.1. Prise en charge des exacerbations légères à modérées

- 1.1.1. Quels sont les critères permettant de déterminer qu'il s'agit d'une exacerbation légère à modérée ?
- 1.1.2. Quelle est la place des traitements médicamenteux ? (bronchodilatateurs, corticostéroïdes inhalés, associations fixes en aérosols, mucolytiques, corticostéroïdes oraux, antitussifs)  
• efficacité (comparative) • efficacité • doses • forme • durée du traitement • sécurité
- 1.1.3. Quels sont les critères pour un recours à des antibiotiques ? Lesquels ? Durée ?
- 1.1.4. Quelle est la place d'une oxygénothérapie ?
- 1.1.5. Quelle est la place des traitements non médicamenteux ? (kinésithérapie, prise en charge de l'expectoration, renforcement musculaire)
- 1.1.6. Comment surveiller le traitement ?

#### 1.2. Prise en charge des exacerbations sévères

Quels sont les critères permettant de déterminer qu'il s'agit d'une exacerbation sévère et qu'il y a lieu donc de référer le patient à l'hôpital ?

### 2. Traitement chronique

- 2.1. **Quels sont les différents stades de BPCO (GOLD) ? Comment poser le diagnostic de BPCO ? Importance de la spirométrie?**
- 2.2. **Quelle est la place des médicaments en cas de traitement chronique**  
( $\beta_2$ -mimétiques (à courte, longue et ultra longue durée d'action), corticostéroïdes inhalés, associations fixes en aérosols, anticholinergiques, dérivés de la xanthine, associations, mucolytiques, antileucotriènes, corticostéroïdes oraux, antibiotiques)?  
• efficacité (comparative) • efficacité • dose • forme • durée du traitement • sécurité
- 2.3. **Existe-t-il une stratégie de traitements par étapes ? Y a-t-il une place particulière pour certaines molécules ou pour certaines classes de médicaments dans certains phénotypes spécifiques de la BPCO?**
- 2.4. **Quelle est la place de la réhabilitation pulmonaire ? (entraînement physique, counselling nutritionnel, éducation, intervention psychosociale et comportementale) ?**
- 2.5. **Quelle est la place des vaccins ?**

### 3. Sevrage tabagique

**Quelle est la place des médicaments (substituts nicotiques, nortriptyline, bupropione, varénicline) et de la thérapie comportementale ?**

• efficacité (comparative) • efficacité • dose • forme • durée du traitement • sécurité

### 4. Oxygénothérapie

4.1. **Quel est le rôle de l'oxygénothérapie dans le traitement chronique de la BPCO sévère ?**

4.2. **Une oxygénothérapie de courte durée a-t-elle une place dans le traitement de la BPCO ?**

## **5. Aperçu des spécialités**

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmaceutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

## 6. Définitions<sup>2</sup>

### Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

### Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

### Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

### Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

### Efficacité théorique

Le concept "**efficacité théorique**" ("**efficacy**") se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

---

<sup>2</sup> Sources:

- van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001  
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

## Effacité réelle /Efficacité

Le concept “**efficacité réelle**” (“**effectiveness**”) se réfère à l’effet d’une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L’ “efficacité réelle” d’une intervention est en général inférieure à l’ “efficacité théorique” en raison de facteurs divers et notamment d’un manque d’observance thérapeutique de la part du patient.

Une évaluation économique consiste en une analyse d’au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l’ “**efficacité**” d’une intervention en comparant les coûts avec l’efficacité réelle. L’efficacité est donc le rapport entre les coûts et l’effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu’une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficace. Faute de quoi, on augmenterait l’efficacité de l’intervention à évaluer de manière trompeuse.

## 7. Données chiffrées relatives aux médicaments délivrés dans le secteur ambulatoire (Basé sur le texte du Pharm. A. De Swaef (De Swaef 2011))

Les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires constituent les deux principaux groupes de médicaments utilisés dans la BPCO. Aux fins de l'analyse des données Pharmanet relatives aux médicaments utilisés dans la prise en charge de la BPCO, nous avons sélectionné les classes ATC suivantes : R03A, R03B, R03CC, R03DA, R03DB, R03DC, R03DX, H02AB (administré uniquement par voie orale). Afin de faire la distinction entre l'utilisation de ces médicaments dans l'asthme et la BPCO, nous avons introduit un critère complémentaire relatif à l'âge du patient: seuls les patients âgés de 45 ans et plus ont été sélectionnés dans Pharmanet (sauf stipulation contraire).

### 7.1. Données sur la consommation et les dépenses de médicaments dans la prise en charge de la BPCO

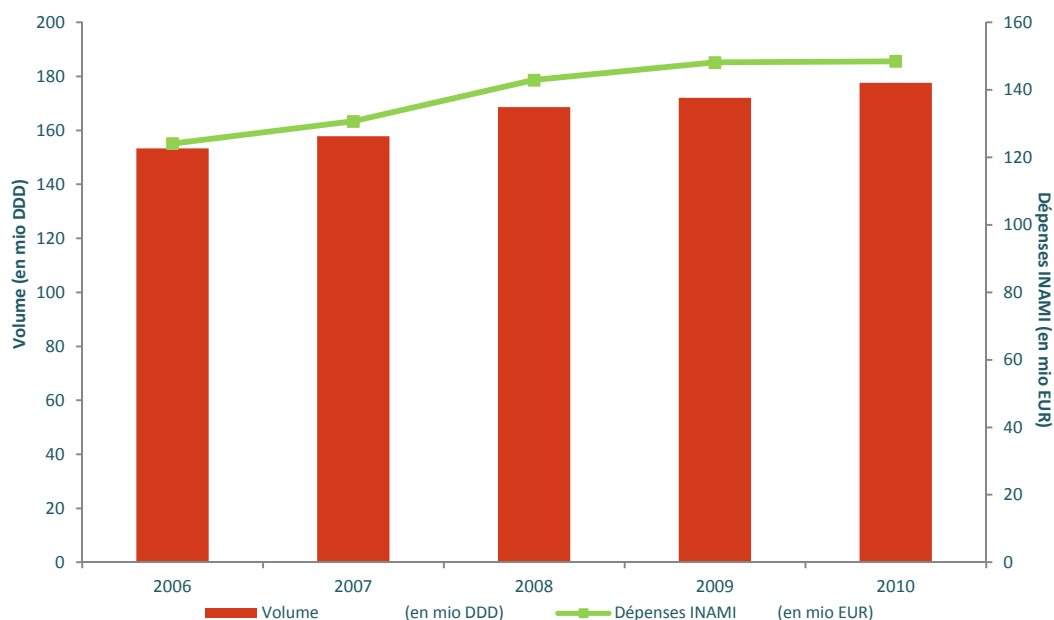
En 2010, les dépenses via l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités pour les médicaments autorisés délivrés dans les pharmacies ouvertes au public (données Pharmanet) se montaient à pratiquement 2,72 milliards d'euros.

Les médicaments remboursables dans la prise en charge de la BPCO se situent au sein des deux groupes anatomiques H (Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles) et R (Système respiratoire). Ces groupes représentent à eux seuls une part totale de 11,4% des dépenses de l'assurance obligatoire pour les médicaments.

Les dépenses<sup>3</sup> en médicaments destinés à la prise en charge de la BPCO représentaient pour ces deux classes H et R quelque 48,0%, soit 148,46 millions d'euros.

#### 7.1.1. Evolution des données Pharmanet en 2006-2010

Figure 1 : Evolution des dépenses et de la consommation au cours de la période 2006 - 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge de la BPCO (Données Pharmanet) chez les plus de 45 ans



<sup>3</sup> La consommation (en DDD) de médicaments remboursables dans la prise en charge de la BPCO représente 31,4% de la consommation totale des classes H et R pour 2010.



Les dépenses de l'INAMI pour les médicaments remboursables dans la BPCO pour les plus de 45 ans ont augmenté annuellement au cours de la période 2006-2010 de 4,6% en moyenne, pour passer de 124,1 millions d'euros à 148,5 millions d'euros.

Au cours de la même période, on a pu observer une hausse annuelle moyenne de volume de l'ordre de 3,8%, pour passer de 153,3 millions de DDD à 177,7 millions de DDD.

A titre de comparaison : le pourcentage d'augmentation annuelle moyenne pour tous les médicaments remboursables au cours de la période 2006-2010 a représenté 5,9% des dépenses de l'INAMI, par rapport à 7,6% en termes de volume, mesuré en DDD.

**Tableau 1 : Evolution des dépenses et de la consommation (en DDD) au cours de la période 2006 - 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge de la BPCO (Données Pharmanet) chez les plus de 45 ans**

Année	Volume (en DDD)	Dépenses INAMI (en EUR)
2006	153.279.667	124.114.088
2007	157.849.302	130.705.299
2008	168.671.029	142.946.329
2009	172.112.748	148.165.495
2010	177.667.275	148.457.937

## 7.1.2. Évolution par catégorie de médicaments (Données Pharmanet 2010)

### 7.1.2.1. Consommation de médicaments dans la BPCO

**Tableau 2 : Evolution de la consommation (en DDD) par catégorie de médicaments au cours de la période 2006 - 2010 pour les médicaments utilisés dans la prise en charge de la BPCO (Données Pharmanet) chez les plus de 45 ans**

Catégorie de médicaments	2006	2007	2008	2009	2010	Croissance moyenne (en %)
GLUCOCORTICOIDES (FORME ORALE)	27.684.090	29.064.575	31.777.680	32.471.477	32.880.829	4,4%
SYMPATHOMIMETIQUES, PAR INHALATION	73.957.579	75.565.110	80.534.346	82.677.811	85.344.471	3,6%
AUTRES PREP. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES, INHALATION ORALE	32.631.686	34.507.291	36.748.871	36.626.338	36.745.271	3,0%
BETA 2 SYMPATHOMIMETIQUES SELECTIFS	358.079	119.448	105.180	93.008	83.944	-30,4%
XANTHINES	10.654.607	9.925.105	9.463.335	8.641.438	8.060.390	-6,7%
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES LEUCOTRIENES	7.992.172	8.655.268	10.024.263	11.575.987	14.516.979	16,1%
AUTRES PREP. A USAGE SYSTEMIQUE POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	1.453	12.506	17.353	26.691	35.391	122,1%
<b>Totaux</b>	<b>153.279.667</b>	<b>157.849.302</b>	<b>168.671.029</b>	<b>172.112.748</b>	<b>177.667.275</b>	<b>3,8%</b>

Ce sont les sympathicomimétiques (inhalés) qui constituent le type de médicaments le plus prescrit dans la BPCO. Ainsi, quelque 85,3 millions de doses quotidiennes (soit 48,0% du nombre total) de ce type de médicament ont été prescrites à des plus de 45 ans en 2010 pour traiter une BPCO. En deuxième place, arrivent les autres médicaments utilisés (inhalés) pour les pathologies obstructives des voies respiratoires. Ce groupe représente 36,7 millions de doses quotidiennes (20,7% du nombre total). Dans ce trio de tête, ce sont les glucocorticoïdes (en présentation orale) qui ferment la marche avec 32,9 millions de doses quotidiennes délivrées (18,5% du nombre total).

### 7.1.2.2. Dépenses de l'INAMI pour les médicaments utilisés dans la BPCO

Le Top 3 des types de médicaments qui représentent les dépenses les plus élevées de l'INAMI est constitué des mêmes molécules que dans le cas de la consommation. Quelques 87,4 millions d'euros ont été déboursés par l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités pour la consommation de sympathicomimétiques (inhalés). Suivent alors les autres médicaments (inhalés), utilisés dans les pathologies obstructives des voies respiratoires avec 37,9 millions d'euros et les glucocorticoïdes (en présentation orale), avec 11,6 millions d'euros.

On remarque également le coût relativement élevé de ces « autres médicaments systémiques utilisés dans les pathologies obstructives des voies respiratoires » (€ 42,03/DDD par rapport à € 0,84/DDD en moyenne, pour tous les médicaments utilisés dans la BPCO en 2010).

**Tableau 3: Evolution des dépenses de l'INAMI (en euros) par catégorie de médicaments au cours de la période 2006 – 2010 pour les molécules utilisées dans la prise en charge de la BPCO (Données Pharmanet) chez les plus de 45 ans**

Catégorie de médicaments	2006	2007	2008	2009	2010	Croissance moyenne (en %)
GLUCOCORTICOIDES (FORME ORALE)	9.859.483	10.353.065	11.295.178	11.519.034	11.604.676	4,2%
SYMPATHOMIMETIQUES, PAR INHALATION	72.811.727	75.014.832	81.759.357	84.210.882	87.437.195	4,7%
AUTRES PREP. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES, INHALATION ORALE	30.653.528	33.512.412	36.298.884	37.590.942	37.910.219	5,5%
BETA 2 SYMPATHOMIMETIQUES SELECTIFS	104.372	39.032	35.392	31.758	43.968	-19,4%
XANTHINES	1.209.121	1.121.958	1.067.327	931.541	1.085.548	-2,7%
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES LEUCOTRIENES	9.411.979	10.115.437	11.729.711	12.711.434	8.889.012	-1,4%
AUTRES PREP. A USAGE SYSTEMIQUE POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	63.877	548.563	760.480	1.169.903	1.487.319	119,7%
<b>Totaux</b>	<b>124.114.088</b>	<b>130.705.299</b>	<b>142.946.329</b>	<b>148.165.495</b>	<b>148.457.937</b>	<b>4,6%</b>

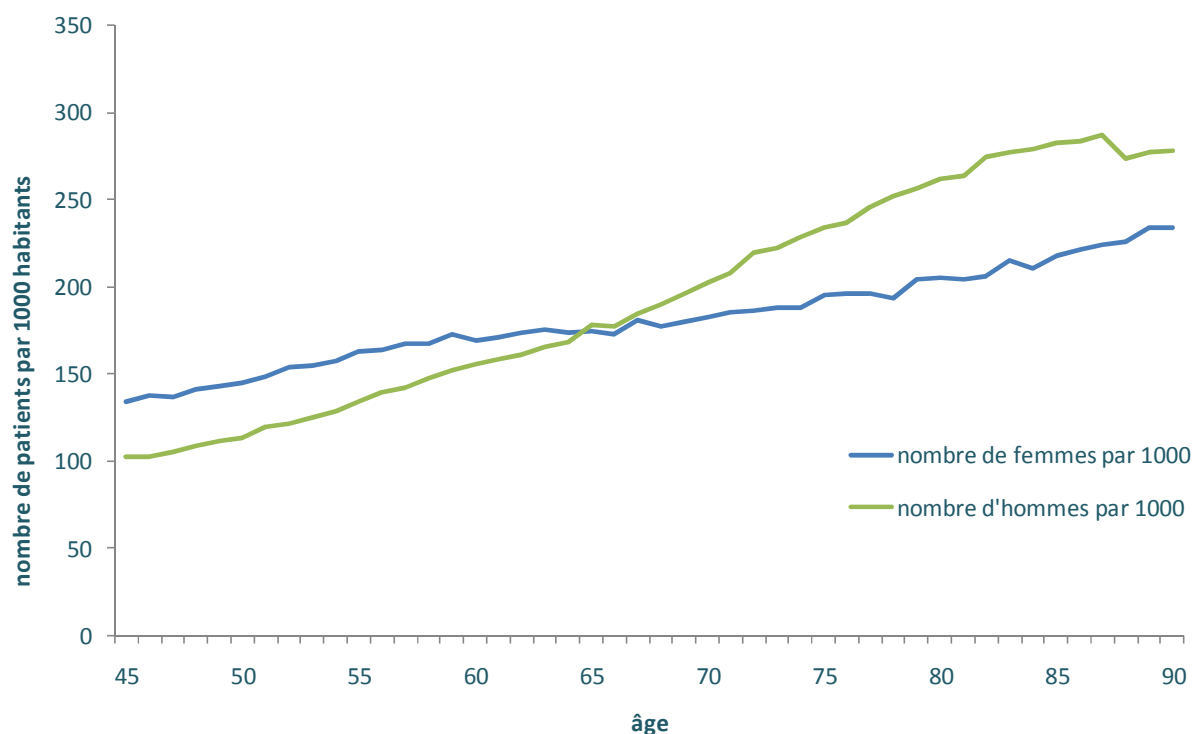
## 7.2. Données relatives au nombre de consommateurs de médicaments utilisés dans la prise en charge de la BPCO

Il ressort des données Pharmanet, que parmi les plus de 45 ans, quelque 823.000 personnes se sont vues délivrer au minimum un conditionnement d'un médicament utilisé dans la prise en charge de la BPCO dans les pharmacies ouvertes au public dans le courant de l'année 2010. Un groupe qui représente 17,0% de tous les belges âgés de plus de 45 ans en 2010, les pourcentages étant pratiquement semblables pour les deux sexes.

La figure 2 ci-dessous montre la répartition de ces patients par sexe et par âge.

Cette figure montre que le nombre d'hommes et le nombre de femmes augmentent pratiquement de manière linéaire pour 1000, et ce en dépit du fait que quelques différences soient observées selon l'âge. C'est ainsi que le nombre de sujets masculins pour 1000 augmente plus rapidement que le nombre de femmes pour 1000. En outre, le nombre de femmes pour 1000 jusqu'à l'âge de 65 ans est supérieur au nombre d'hommes pour 1000.

**Figure 2 : Nombre de patients pour 1.000 habitants ayant pris des médicaments utilisés dans la BPCO en 2010**



Si l'on regarde le type de médicament délivré pour la BPCO, il ressort que les sympathicomimétiques (inhalés) ont été utilisés par pratiquement 2/3 des patients de plus de 45 ans en 2010.

Les glucocorticoïdes (en présentation orale) et les autres médicaments utilisés (inhalés) pour les pathologies obstructives des voies respiratoires ont chacun été pris par 1/3 des patients.

**Tableau 4 : Nombre de patients par catégorie de médicaments utilisés dans la prise en charge de la BPCO chez les plus de 45 ans en 2010 (données Pharmanet)**

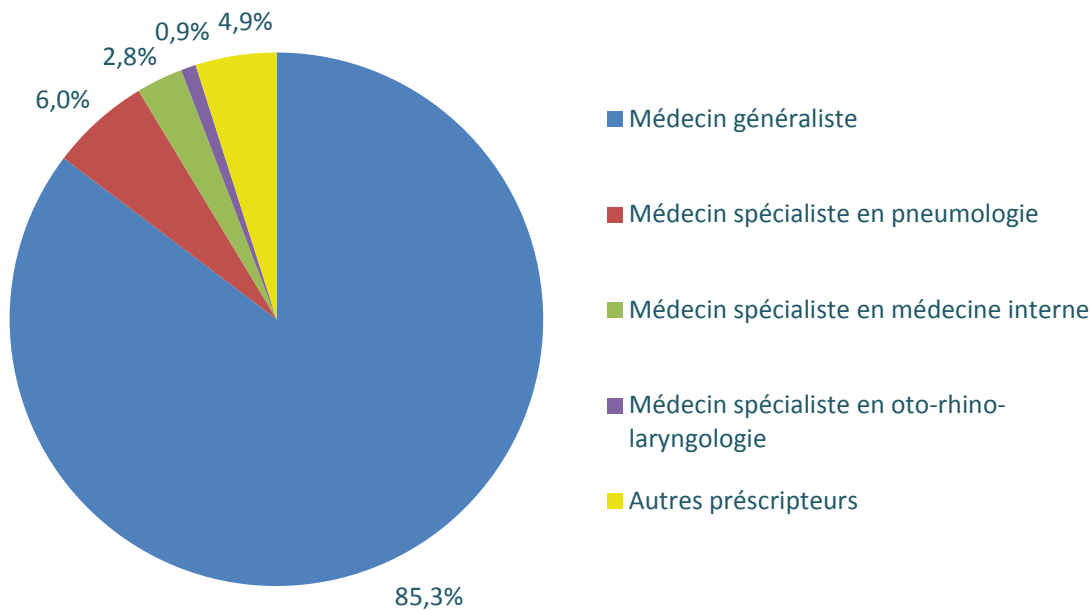
Catégorie de médicaments	Nombre de patients	% patients
GLUCOCORTICOIDES (FORME ORALE)	279.751	33,98%
SYMPATHOMIMETIQUES, PAR INHALATION	533.952	64,86%
AUTRES PREP. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES, INHALATION ORALE	297.166	36,10%
BETA 2 SYMPATHOMIMETIQUES SELECTIFS	3.092	0,38%
XANTHINES	31.421	3,82%
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES LEUCOTRIENES	64.416	7,83%
AUTRES PREP. A USAGE SYSTEMIQUE POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	125	0,02%
<b>TOTAL</b>	<b>823.183</b>	<b>100,00%</b>

### 7.3. Prescription de médicaments utilisés dans la BPCO par prescripteur

C'est principalement le médecin traitant qui prescrit les médicaments utilisés dans la BPCO aux plus de 45 ans: 85,3% des doses quotidiennes délivrées en 2010 dans les pharmacies publiques l'ont été sur ordonnance du médecin traitant.

Le reste des DDD ont été prescrites par des médecins spécialistes, notamment des pneumologues (6,0%), des internistes (2,8%) et des spécialistes nez-gorge-oreilles (0,9%).

**Figure 3 : Prescription de médicaments utilisés dans la BPCO aux plus de 45 ans (en DDD) en 2010 par prescripteur**



#### 7.4. Médicaments utilisés dans la BPCO en association avec une oxygénothérapie

Sur la base des données de l'échantillon permanent (EPS), il ressort qu'en 2008 et 2009, respectivement, environ 36.000 et 31.000 patients atteints d'une BPCO ont reçu une oxygénothérapie, en plus des médicaments classiques utilisés dans la prise en charge de la BPCO. Ces deux chiffres représentent respectivement 4,6% et 3,9% du nombre total de patients atteints d'une BPCO en 2008 et 2009.

**Tableau 5 : Nombre de patients qui, au cours de la période 2008 – 2009, ont reçu des médicaments remboursables dans la prise en charge de la BPCO (Données Pharmanet) en association avec une oxygénothérapie chez les plus de 45 ans, subdivisés par type d'oxygénothérapie**

Année de délivrance	Catégorie d'âge	Nombre de patients	
		Oxygénothérapie de courte durée	Oxygénothérapie de longue durée
2008	45-64 ans	5.011	2.205
	65 ans ou plus âgé	22.390	6.374
2009	45-64 ans	4.326	1.762
	65 ans ou plus âgé	19.365	5.487

#### 7.5. Recours aux parasymphaticolytiques en tant que médicaments dans la BPCO

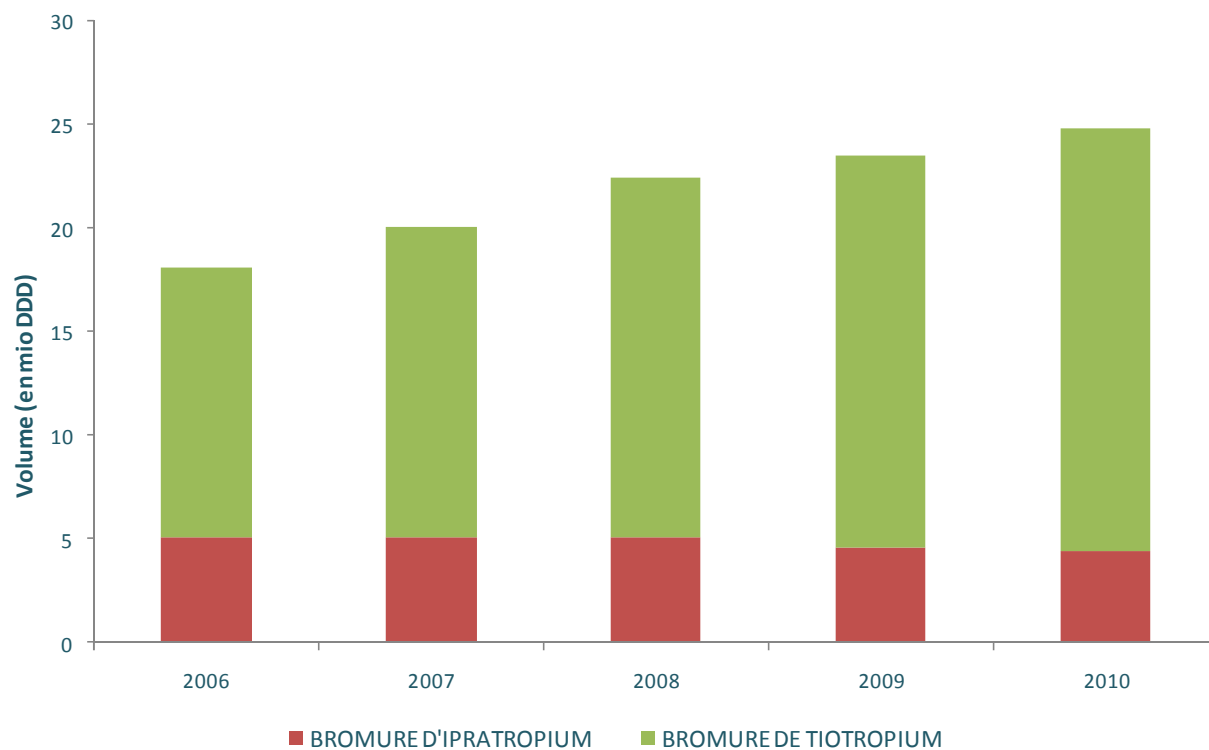
Au cours de la période 2006-2010, on a enregistré une très forte hausse pour la classe des parasymphaticolytiques, aussi bien en termes de volume que de dépenses. La consommation a augmenté annuellement en moyenne de 8,1%, et est passée de 18,1 millions de DDD à 24,8 millions de DDD. Au cours de la même période, les dépenses de l'INAMI ont accusé une élévation annuelle moyenne de 9,3%, et sont passées de 20,4 millions d'euros à 29,1 millions d'euros.

Les deux médicaments remboursables du groupe des parasymphaticolytiques sont l'ipratropium (Atrovent®) et le tiotropium (Spiriva®). Chez 2/3 des 156.000 patients auxquels un médecin a prescrit un parasymphaticolytique en 2010, il s'agissait de tiotropium. Par ailleurs, en 2010, ces patients ont consommé en moyenne plus du double de DDD par rapport aux patients auxquels on avait prescrit de l'ipratropium. En conséquence, avec 82%, le tiotropium se taille la part du lion dans le volume total des parasymphaticolytiques (en DDD) délivrés en 2010 dans les pharmacies ouvertes au public.

Les dépenses de l'INAMI pour le bromure de tiotropium ont représenté quelque 95% des dépenses totales de l'INAMI pour les parasymphaticolytiques.

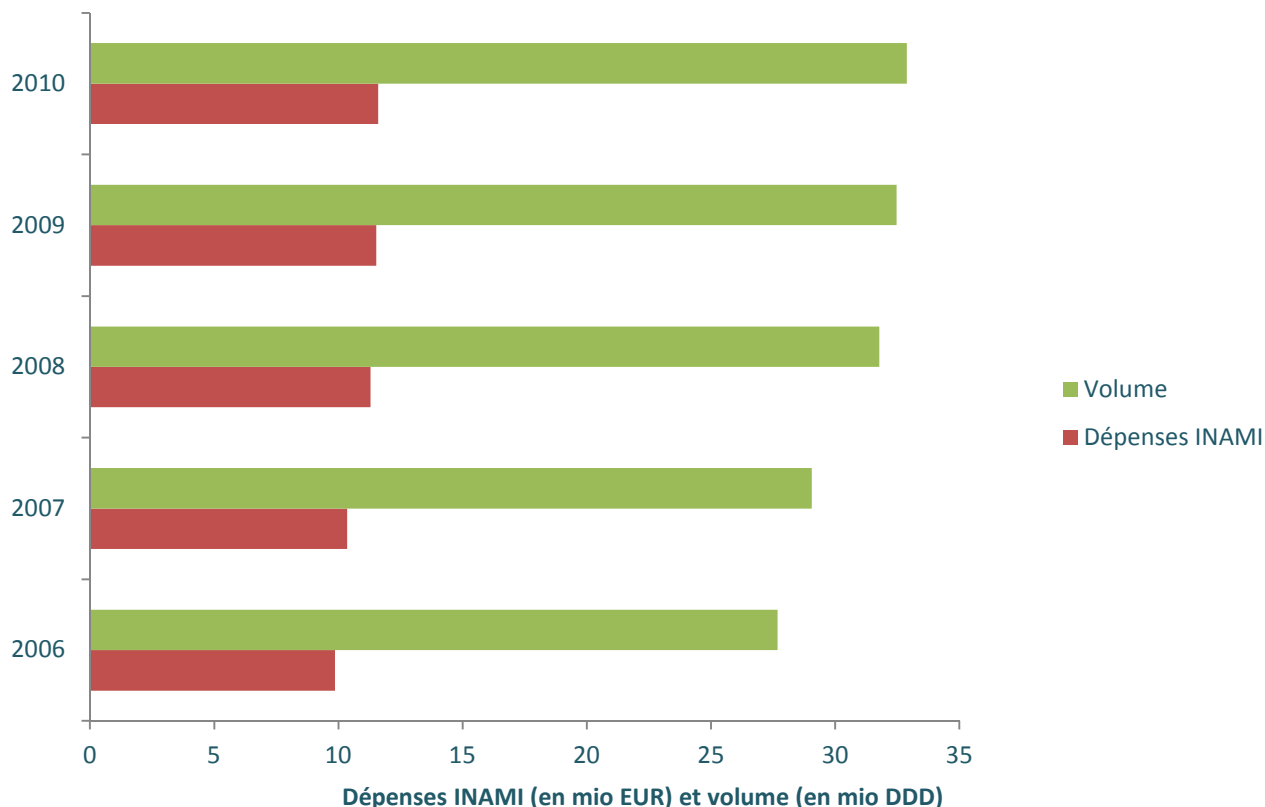
En 2010, 45,1% des patients étaient des femmes. L'âge moyen des patients étant de 69 ans.

Figure 4 : Prescriptions de parasympatholytiques aux plus de 45 ans ayant reçu en 2010 des médicaments pour traiter une BPCO (données Pharmanet 2010)



## 7.6. Utilisation des glucocorticoïdes (en présentation orale) en tant que médicament dans la BPCO

Figure 5 : Prescriptions de glucocorticoïdes par voie orale aux plus de 45 ans ayant reçu en 2010 des médicaments pour traiter une BPCO (données Pharmanet 2010)



En 2010, 54,1% du nombre de patients auxquels ont été prescrits des glucocorticoïdes (en présentation orale) étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 66 ans.

C'est Medrol® 32 mg qui est de loin le plus prescrit (71% du nombre de doses quotidiennes délivrées d'un glucocorticoïde (en présentation orale) ou 23,4 millions de DDD).

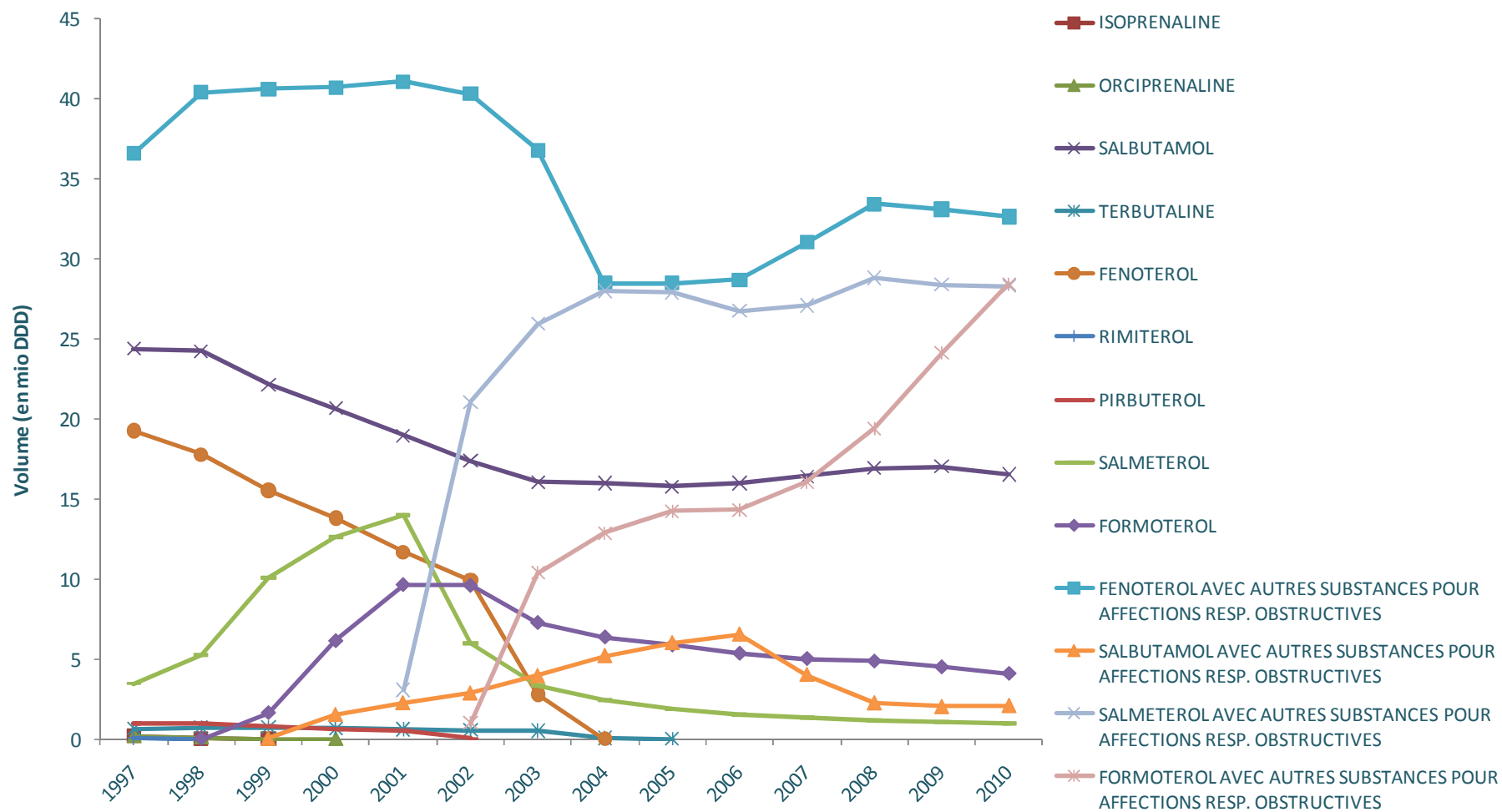
Le coût par DDD se monte à € 0,35/DDD, ce qui donne des chiffres totaux pour ce médicament équivalant à 8,1 millions d'euros (soit 70% des dépenses totales pour les glucocorticoïdes en présentation orale en 2010).

Cette utilisation de Medrol® est dite "off-label". Il est prescrit car il est gratuit pour l'ayant-droit.

## 7.7. Utilisation des adrénergiques en association avec d'autres médicaments dans les maladies obstructives des voies respiratoires (OAD-Obstructive Airway Disease)

Les préparations qui associent des anti-inflammatoires et des bronchodilatateurs constituent de loin le type de médicaments le plus prescrit dans l'asthme et la BPCO. La figure 6 à la page suivante montre l'évolution de la consommation (tous âges confondus) au niveau ATC-5.

Figure 6 : Évolution en en volume délivré (en millions de DDD) des sympathicomimétiques inhalés au cours de la période 1997-2010 (données Pharmanet)





## 7.8. Utilisation des préparations magistrales

De l'analyse des données Pharmanet pour 2010, il ressort que dans les pharmacies ouvertes au public, quelque 139.000 préparations magistrales contenant au minimum l'une des molécules actives prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, phosphate sodique de prednisolone et acétate de prednisolone ont été délivrées à grosso modo 55.000 personnes de plus de 45 ans.

Les dépenses pour l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités pour ces préparations ont atteint 1,40 millions d'euros, tandis que les dépenses totales pour les patients représentaient environ un tiers de cette somme, soit 0,49 millions.

La majorité des patients, soit plus de 53%, ont reçu une prescription de prednisolone en préparation magistrale. Pour suivre, nous avons ensuite la méthylprednisolone avec 32,6% et la prednisone avec 17,3%.

**Tableau 6 : Prescriptions de préparations magistrales aux patients de plus de 45 ans en 2010 (données Pharmanet 2010)**

Principe actif	Nombre de patients	% patients	Nombre de préparations magistrales	% préparations magistrales
Prednisolone	29.321	53,1%	87.317	62,6%
Méthylprednisolone	18.030	32,6%	33.118	23,7%
Prednisone	9.551	17,3%	19.016	13,6%
Acétate de prednisolone	50	0,1%	72	0,1%

## 7.9. Utilisation des médicaments de sevrage tabagique

Champix® est le seul médicament remboursé pour le sevrage tabagique. Pour l'année de prescription 2010, nous avons trouvé dans la base de données Pharmanet 22.700 patients de 45 ans ou plus à qui ce médicament a été prescrit.

Le coût total pour l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités s'est monté à 3,97 millions d'euros pour 1,39 millions Doses Moyenne Journalière (DDD).

## 8. Définition, pathogenèse, tableau clinique, cours naturel et phénotypes (Basé sur le texte du Prof. Dr Guy Brusselle (Brusselle 2011a))

BPCO est l'abréviation de 'bronchopneumopathie chronique obstructive' (COPD en anglais, pour 'Chronic Obstructive Pulmonary Disease'). Ce texte est basé sur le guide de pratique 'Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease' (GOLD) (Rabe 2007) (site Internet : [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)).

### 8.1. Définition

La BPCO est une pathologie qui se caractérise par une limitation de la ventilation, celle-ci n'étant pas complètement réversible et généralement progressive. Cette limitation de la ventilation est associée à une réponse inflammatoire anormale des voies respiratoires et des poumons provoquée par des particules et des gaz délétères (par exemple, la fumée de cigarette).

Le récent guide de pratique de GOLD insiste en outre sur le fait que la BPCO est une affection que l'on peut prévenir mais aussi traiter. Chez certains patients, la BPCO s'accompagne d'effets extrapulmonaires qui contribuent à la sévérité de l'atteinte.

### 8.2. Epidémiologie

Dans le monde, la *prévalence* de la BPCO est estimée à 210 millions de personnes (Bousquet 2010). La BPCO est présente dans le monde entier. En Amérique du Nord et en Europe, elle est essentiellement la conséquence de la fumée de cigarette et/ou de cigare, en sachant que non seulement le tabagisme actif mais également passif peuvent aboutir à une BPCO. En Asie (Inde, Chine) et en Afrique, c'est la cuisson et/ou le chauffage avec des carburants issus de la biomasse (charbon de bois, lignite) qui représentent une cause importante de la BPCO.

L'*incidence* de la BPCO est fonction de l'âge et du sexe. Sur la base de données de l'Etude de Rotterdam, on estime l'incidence de la BPCO à 9.2/1000 années-personnes (AP), avec une incidence plus élevée chez les hommes (14/1000 AP) que chez les femmes (6/1000 AP) (van Durme 2009). Non seulement, la BPCO va de pair avec une morbidité importante, mais elle est aussi associée à une mortalité élevée. La mortalité consécutive à la BPCO a fortement augmenté au cours des trente dernières années (hausse de plus de 150%), et à l'horizon 2020, elle représentera la troisième principale cause de mortalité dans le monde (Lopez 2006). Toujours en 2020, les pathologies cardiaques ischémiques et les affections cérébrovasculaires occuperont encore respectivement la première et la deuxième place dans la liste des principales causes de mortalité. En 1990, la BPCO était la sixième principale cause de mortalité et en 2020, elle occupera la troisième place. Le vieillissement de la population contribuera également à la hausse de l'incidence de la BPCO et de la mortalité connexe.

### 8.3. Pathogenèse

La limitation de la ventilation qui caractérise la BPCO est la conséquence de la conjonction, d'une part, d'une affection chronique des petits conduits aériens également appelés bronchioles (small airways disease ou *bronchiolite*) et, d'autre part, d'une destruction du parenchyme des voies aériennes distales (*emphysème*). Le rétrécissement des petits conduits aériens résulte de l'effet conjugué de l'inflammation chronique des voies respiratoires et de modifications structurelles de celles-ci (airway remodeling ou remodelage des voies aériennes). La destruction du parenchyme pulmonaire provoque une déperdition en alvéoles pulmonaires, y compris des zones d'attachement bronchiolo-alvéolaires des petites voies aériennes, avec à la clé une perte d'élasticité et, partant, une augmentation des collapsus des petits conduits aériens durant l'expiration (principalement en fin d'expiration).

Les principaux *facteurs de risque exogènes* de la BPCO sont la fumée de cigarette, l'exposition à de la poussière et à des produits chimiques dans l'environnement professionnel, l'exposition à de la fumée de cigarette ambiante ('environmental tobacco smoke': ETS) et, enfin, la pollution atmosphérique (aussi

bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des bâtiments). Les *facteurs endogènes* qui favorisent ou pas l'apparition de la BPCO sont, d'une part, les facteurs de risque génétiques et, d'autre part, l'alimentation, les infections respiratoires, le statut socio-économique et l'avancement en âge.

Les changements *pathologiques* caractéristiques de la BPCO se situent aussi bien dans les voies respiratoires proximales que périphériques, dans le parenchyme pulmonaire et dans les vaisseaux pulmonaires (Hogg et Timens 2009). Ces modifications pathologiques incluent une inflammation chronique, des altérations structurelles qui entraînent un processus de lésions et de réparations à répétition ('injury et repair'). Ces altérations structurelles permanentes sont appelées 'remodelage'. L'inhalation de fumée de cigarette ou d'autres autres particules toxiques provoque chez tout un chacun une inflammation pulmonaire, mais chez les patients qui développent la BPCO, cette réponse est nettement plus forte. L'inflammation à hauteur des poumons chez les patients souffrant de la BPCO se caractérise par une augmentation des neutrophiles, principalement au niveau de la lumière des voies respiratoires, une augmentation des macrophages et des lymphocytes CD8+ (aussi bien dans la paroi des voies respiratoires que dans le parenchyme pulmonaire). L'inflammation pulmonaire est par ailleurs encore exacerbée par le stress oxydatif et par un excès de protéases dans le poumon.

Les changements *pathophysiologiques* caractéristiques de la BPCO comprennent : une hypersécrétion de mucus, une limitation de la ventilation de même qu'une rétention d'air (air trapping) qui donne lieu à une hyperinflation, au départ uniquement à l'effort (dynamique), mais plus tard aussi au repos (statique). D'autres modifications physiologiques se traduisent par des anomalies au niveau des échanges gazeux et finalement par un cœur pulmonaire.

Dans la pathogenèse de la BPCO, tant l'immunité innée que l'immunité acquise jouent un rôle important (Brusselle 2011). On observe une augmentation manifeste des cellules du système immunitaire inné (neutrophiles et macrophages), de même qu'une prolifération des cellules de l'immunité adaptative. A mesure que la sévérité de la BPCO s'accroît, on observe aussi une augmentation des follicules lymphoïdes périphériques, à savoir des structures organisées constituées principalement de lymphocytes B et de lymphocytes T CD4+. Chez les patients souffrant de BPCO, la réponse immunitaire innée est déclenchée, d'une part, par les PAMPs ('Pathogen Associated Molecular Patterns' ou 'motifs moléculaires associés aux pathogènes') et, d'autre part, par les DAMPs ('Damage Associated Molecular Patterns' ou 'motifs moléculaires associés aux lésions'). En effet, la fumée de cigarette contient des concentrations élevées de radicaux libres oxygénés qui entraînent la mort cellulaire de l'épithélium. Suite à cette mort cellulaire, ces DAMP (des signaux de danger) sont libérés et vont stimuler les neutrophiles, les macrophages et les cellules épithéliales à produire des cytokines pro-inflammatoires. Au niveau du parenchyme pulmonaire, ces cytokines induisent les enzymes protéolytiques à détruire le réseau d'élastine, ce qui entraîne une perte de cloisons alvéolaires qui provoque à son tour, en bout de course, un emphyseme. Au niveau des voies respiratoires, l'élastase neutrophile constitue un important stimulateur de la production de mucus.

Bien que le sevrage tabagique constitue une démarche thérapeutique essentielle pour tous les patients souffrant d'une BPCO, l'inflammation sous-jacente des voies respiratoires et des poumons persiste dans la BPCO, et ce en dépit du sevrage tabagique. En outre, chez les patients souffrant de la BPCO, l'immunité, tant innée qu'acquise, est moindre par rapport aux micro-organismes, une résistance plus faible qui donne lieu à une colonisation microbienne des voies respiratoires basses (Hilty 2010). En raison de l'exposition à ces PAMP et DAMP microbiens, l'épithélium des voies respiratoires subit des lésions ultérieures, et c'est ainsi que se crée le cercle vicieux de l'inflammation et de l'infection dans la pathogenèse de la BPCO (Sethi et Murphy 2008).

## 8.4. Tableau clinique

Les patients souffrant d'une BPCO affichent les symptômes suivants : toux, production de mucus et/ou dyspnée. Ces symptômes apparaissent au début en cas d'efforts violents, mais progressivement, ils surviendront également à l'occasion d'efforts minimes jusqu'à ce que finalement, le patient se trouve en état de dyspnée au repos. Ces symptômes sont chroniques, interfèrent manifestement avec les activités quotidiennes des patients et altèrent considérablement leur qualité de vie.

Certains patients souffrant de la BPCO présentent également des caractéristiques systémiques de la maladie, notamment une cachexie, une fonte des muscles squelettiques, un risque accru de pathologies

cardiovasculaires, d'anémie, d'ostéoporose et de dépression. Enfin, les exacerbations de la BPCO s'accompagnent d'une intensification des troubles respiratoires, notamment une toux et/ou une production de mucus et/ou une dyspnée, et sont provoqués par une amplification de la réponse inflammatoire dans les voies respiratoires, cette dernière étant souvent déclenchée par des infections bactériennes ou virales, mais aussi parfois par la pollution de l'environnement.

## 8.5. Diagnostic de la BPCO

Chez les personnes qui se présentent avec comme symptômes une toux, des mucosités et/ou une dyspnée, en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque exogènes (fumeur ou ex-fumeur, exposition professionnelle à des vapeurs et à des gaz ou exposition à une pollution atmosphérique à l'intérieur ou à l'extérieur des bâtiments), le diagnostic de la BPCO est confirmé sur la base d'une *spirométrie*. Le guide de pratique de GOLD exige un indice de Tiffeneau (rapport VEMS/capacité vitale) < 70% après bronchodilatation. La sévérité de la BPCO est déterminée en se fondant sur le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) : la BPCO est légère si le VEMS est  $\geq 80\%$ , modérée si le VEMS est compris entre 50% et 80%, sévère si le VEMS est compris entre 30 et 50%, et enfin très sévère dans le cas où le VEMS est < 30% ou en cas de présence d'insuffisance respiratoire ou d'un VEMS < 50%.

La BPCO s'accompagne de diverses comorbidités (Fabri 2008). Ces comorbidités peuvent en partie être consécutives à une pathophysiologie commune, principalement le tabagisme. En conséquence, tant les pathologies cardiaques ischémiques que le cancer du poumon appartiennent à ce groupe de comorbidités de la BPCO. D'autres comorbidités peuvent être considérées comme des complications de la BPCO, notamment l'insuffisance respiratoire, l'hypertension pulmonaire et l'insuffisance cardiaque droite. Les patients souffrant de la BPCO présentent également un risque accru d'ostéoporose, de dépression, de diabète, et d'infections respiratoires. Enfin, les patients souffrant de la BPCO peuvent afficher des effets systémiques extrapulmonaires importants, notamment un amaigrissement (cachexie respiratoire) et un dysfonctionnement des muscles squelettiques (en particulier une faiblesse et une atrophie des muscles). Selon le guide de pratique GOLD, la stadification de la BPCO sur la base du VEMS ne reflète dès lors que partiellement la sévérité de maladie, puisque les comorbidités et les effets systémiques de la BPCO contribuent également au pronostic de la maladie et sur la qualité de vie finale. L'impact global de la BPCO sur la vie du patient est mieux reflété en fonction de l'état de santé, tel que mesuré grâce au Questionnaire respiratoire du St. Georges' Hospital (SGRQ) ou du CAT (COPD Assessment Test/Test d'évaluation de la BPCO) (Jones 2001, Jones 2009).

## 8.6. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la BPCO est vaste et comprend l'asthme, l'insuffisance cardiaque congestive, les bronchectasies, la tuberculose et diverses bronchiolites (notamment, la bronchiolite oblitérante et la panbronchiolite diffuse). Le diagnostic différentiel essentiel consiste à faire la distinction entre la BPCO et l'asthme. Tant l'une que l'autre étant des pathologies chroniques obstructives des voies respiratoires fréquentes, il existe un sous-groupe de patients qui souffrent des deux affections en même temps (il s'agit de ce que l'on appelle *le syndrome de chevauchement entre l'asthme et la BPCO*). On estime qu'environ 10% des patients souffrant de la BPCO appartiennent à ce sous-groupe atteint du syndrome de chevauchement entre la BPCO et l'asthme (que l'on appelle aussi parfois bronchite asthmatiforme chronique).

Aux fins du *diagnostic différentiel entre l'asthme et la BPCO*, une anamnèse fouillée et un examen approfondi de la fonction pulmonaire sont indispensables. Si l'asthme débute souvent à un jeune âge (durant l'enfance), les troubles de la BPCO ne surviennent que plus tard (à partir de 40 ans). Les symptômes de l'asthme sont très variables, fluctuant d'un jour à l'autre, tandis que les symptômes de la BPCO s'aggravent lentement et progressivement. Des symptômes nocturnes, qui tiennent le patient éveillé entre trois et quatre heures par nuit, et sont suivis par une toux et/ou une dyspnée, sont fortement évocateurs d'un asthme. De tels symptômes ne se rencontrent que rarement chez les patients souffrant d'une BPCO. Des antécédents d'eczéma atopique et de rhinite allergique (notamment, le rhume des foins) cadrent bien avec l'asthme, tandis que la BPCO affecte principalement des fumeurs et/ou des ex-fumeurs. Clairement, tant l'asthme que la BPCO sont plus fréquents dans certaines familles, d'où l'importance d'une anamnèse familiale.

Le moment d'apparition de la dyspnée par rapport à un effort fourni peut également être utile dans le diagnostic différentiel entre l'asthme et la BPCO. Les patients asthmatiques ne sont souvent essoufflés qu'après avoir fourni un effort physique. En revanche, un patient souffrant de la BPCO sera déjà essoufflé durant l'effort (parfois même tout au début de celui-ci). Des troubles d'hyperactivité bronchique sont très présents chez les patients asthmatiques, certainement ceux qui ne sont pas encore soignés avec un traitement d'entretien (corticostéroïdes inhalés). Les troubles d'hyperactivité bronchique sont moins accentués chez les patients souffrant d'une BPCO. L'examen de la fonction pulmonaire est crucial pour confirmer le diagnostic de la BPCO. En effet, la spirométrie doit mettre en évidence une limitation de la ventilation. En outre, chez les patients souffrant de la BPCO, cette limitation de la ventilation n'est pas totalement réversible, alors que c'est l'inverse chez les patients asthmatiques. La majorité des patients asthmatiques présentent une spirométrie normale, soit parce que leur asthme est intermittent ou léger, ou encore parce qu'un asthme modéré à sévère est bien contrôlé. Des examens diagnostiques complémentaires sont utiles pour confirmer le diagnostic d'un asthme, notamment, les mesures du débit expiratoire de pointe, la mesure de la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO) et la détermination de l'hyperactivité bronchique par rapport à la méthacholine ou à l'histamine. Enfin, l'étiologie est également différente : l'allergie joue un rôle important dans l'asthme (certainement dans l'asthme qui apparaît durant l'enfance), alors que c'est le tabagisme qui constitue l'élément essentiel de l'étiologie dans la BPCO.

## 8.7. Cours naturel de la BPCO

C'est en 1977 que Fletcher & Peto publient leur étude déterminante à propos de l'évolution de la fonction pulmonaire dans le temps, à mesure que l'on avance en âge (Fletcher et Peto 1977). Ils montrent que les fumeurs qui présentent une sensibilité accrue aux effets délétères de la fumée de cigarette afficheront, au fil du temps, une déperdition plus rapide de leur VEMS. Grâce aux études épidémiologiques génétiques, récemment, un second mécanisme d'apparition de la BPCO a été clairement mis à jour. Un déficit de croissance des poumons durant la vie fœtale, l'enfance ou l'adolescence peut en effet être responsable d'un VEMS moindre chez le jeune adulte (Brusselle 2009). Ces personnes se trouvent dès lors exposées à un risque accru de développer la BPCO à un âge ultérieur, même si elles affichent une déperdition relativement normale de leur fonction pulmonaire à l'âge adulte ( $\pm 20$  mL VEMS/an). Il est bien évident que les deux mécanismes physiopathologiques peuvent survenir chez un même individu : un déficit de croissance pulmonaire associé à une déperdition accélérée de la fonction pulmonaire à l'âge adulte. Les données récentes de l'étude d'observation de cohorte ECLIPSE confirment ce nouveau dogme : la déperdition moyenne de VEMS/an était dans cette étude de 20 à 40 mL/an (Vestbo 2011). Seulement 38% des patients souffrant de la BPCO affichaient une déperdition accélérée de leur fonction pulmonaire ( $> 40$  mL/an).

## 8.8. Phénotypes de la BPCO

En dépit du fait que, sur des bases scientifiques, il est possible de définir de multiples phénotypes, pour les cliniciens, il existe à mon sens trois phénotypes importants de la BPCO :

- La distinction classique entre le 'blue bloater' ou 'bouffi bleu' ('*airway-predominant COPD*') et le 'pink puffer' ou 'essoufflé rose' ('*emphysema-predominant COPD*'). Le bouffi bleu est un patient BPCO obèse, souffrant de bronchite chronique (toux chronique productive). Il présente souvent un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) associé à un risque accru de cœur pulmonaire suite au syndrome de chevauchement entre la BPCO et le syndrome d'apnées du sommeil. Le 'bouffi rose', en revanche, est un patient BPCO maigre, chez qui l'emphysème est prépondérant en tant qu'atteinte pulmonaire et qui présente fréquemment une ostéoporose et/ou une faiblesse musculaire en tant que comorbidités. De la description de ces phénotypes de la BPCO ('blue bloater' et 'pink puffer'), il ressort clairement que la BPCO n'affecte par uniquement les voies respiratoires et les poumons, mais qu'elle est une pathologie systémique qui a parfois des répercussions importantes sur le cœur et les vaisseaux sanguins, de même que sur le squelette et les muscles. Un constat qui explique le succès thérapeutique de la réhabilitation respiratoire, puisque grâce à cette intervention multidisciplinaire, on agit non seulement sur la fonction pulmonaire mais aussi principalement sur la force musculaire, la capacité d'effort, le statut nutritionnel idéal et la qualité de vie.
- Un deuxième phénotype chez les patients souffrant de la BPCO est celui du 'fréquent exacerbateur' (à savoir les *patients BPCO présentant des exacerbations fréquentes*, soit  $\geq 2$  exacerbations/an). L'étude de cohorte ECLIPSE a montré que les fréquents exacerbateurs se rencontrent non seule-

ment aux stades GOLD 3 et 4 (BPCO sévère et très sévère), mais aussi chez des patients au stade GOLD 2 (BPCO dite modérée, l'obstruction des voies respiratoires étant moyennement importante) (Hurst 2010). La prévalence des fréquents exacerbateurs de la BPCO est de 22% au stade GOLD 2, de 33% au stade GOLD 3 et de 47% au stade GOLD 4. En cas d'exacerbations sévères de la BPCO, une hospitalisation s'impose, en sachant qu'il y a probablement une hausse du nombre de ces hospitalisations consécutives aux exacerbations de la BPCO en fonction de la sévérité de celle-ci, sans qu'elle se limite aux stades GOLD 3 et 4. Respectivement 7%, 18% et 33% des patients souffrant de la BPCO aux stades GOLD 2, 3 et 4 ont été hospitalisés aux cours de la première année de l'étude pour cause d'exacerbation grave de la BPCO.

- Un troisième phénotype de la BPCO associé à des implications thérapeutiques est *le syndrome de chevauchement de l'asthme et de la BPCO (bronchite asthmatiforme chronique)*. Certains patients asthmatiques fument (en Flandre, environ 20 à 25%) et développeront également, à terme, des caractéristiques de la BPCO. D'autre part, il y a des patients souffrant de la BPCO dont l'anamnèse et/ou la fonction pulmonaire présentent clairement des caractéristiques de l'asthme, notamment une hyperactivité bronchique et une réversibilité marquée de l'obstruction des voies respiratoires à la spirométrie. Il est important de reconnaître le syndrome de chevauchement entre l'asthme et la BPCO, car une monothérapie avec des bronchodilatateurs à longue durée d'action est à éviter et est néfaste chez les patients asthmatiques. Une étude de grande envergure randomisée et contrôlée réalisée aux Etats-Unis a en effet montré que les patients asthmatiques présentent un risque accru de mortalité due à l'asthme dans le cas où ils reçoivent comme traitement uniquement des  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action en monothérapie (LABA) (Nelson 2006). En conséquence, chez les patients asthmatiques, les bronchodilatateurs à longue durée d'action ( $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action et/ou anticholinergiques à longue durée d'action) ne doivent jamais être prescrits en monothérapie. Dès lors, il est essentiel d'inclure également des corticostéroïdes inhalés dans le traitement d'entretien des patients souffrant du syndrome de chevauchement entre l'asthme et la BPCO.

## 8.9. Facteurs de risque génétiques de la BPCO

Compte tenu du fait que 20% seulement des fumeurs développent une BPCO, il y a certainement des facteurs génétiques qui jouent un rôle dans le développement de cette pathologie.

## 9. Diagnostic (spirométrie)

(Basé sur le texte du Prof. Jan Vandevoorde (Vandevoorde 2011))

### 9.1. Diagnostic de la BPCO

#### 9.1.1. Importance de la spirométrie

Le diagnostic de la BPCO doit être envisagé chez tout patient de plus de 40 ans se plaignant de dyspnée, d'une toux chronique ou d'une production chronique de mucus, et ayant des antécédents d'exposition à des facteurs de risque, essentiellement le tabac. Si les paramètres cliniques ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic de BPCO, ils en augmentent la probabilité, la présence de la maladie devant être confirmée par une spirométrie. La spirométrie est essentielle pour le diagnostic de la BPCO, et fournit de surcroît des informations à propos de la sévérité de la BPCO. (GOLD 2010, Smeele 2007)

La BPCO se caractérise par une obstruction des voies respiratoires qui n'est pas totalement réversible, et pour l'heure, tous les guides de pratique s'accordent à reconnaître que le diagnostic de la BPCO doit être posé dans le cas où l'indice de Tiffeneau VEMS/CVF est  $< 0,70$ , après bronchodilatation. La plupart des guides de pratique exigent aussi la présence de symptômes pour poser le diagnostic de la BPCO, mais ce n'est pas le cas dans les guides de pratique de l'ATS/ERS et de GOLD. (GOLD 2010, Smeele 2007, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, NICE 2010, Celli 2004, Van den Bruel 2007, Qaseem 2011)

En cas de réversibilité significative après l'administration de bronchodilatateurs ( $> 12\%$  et 200 mL par rapport au VEMS initial en litres), il est question d'un asthme. Si, outre cette réversibilité significative, on constate également que les valeurs relatives à la fonction pulmonaire n'augmentent pas pour atteindre la fourchette normale, on pose le double-diagnostic d'asthme et de BPCO. Dans ce cas, ce sont les guides de pratique relatifs à la prise en charge de l'asthme qui doivent être suivis. (Smeele 2007, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, NICE 2010, Celli 2004, Van den Bruel 2007, Qaseem 2011, Pellegrino 2005)

A ce propos, l'exécution et l'interprétation correctes de la spirométrie sont essentielles. L'American Thoracic Society' (ATS) et l'European Respiratory Society' (ERS) ont publié des guides de pratique communs en la matière. (Pellegrino 2005, Miller 2005) Un résumé de la procédure et de l'interprétation de la spirométrie, tel que repris dans la norme du NHG sur la BPCO, se trouve au Tableau 7. (Smeele 2007)

Le débit expiratoire de pointe n'est pas suffisamment fiable aux fins du diagnostic de la BPCO, car il existe un risque de sous-estimation de la gravité de l'obstruction des voies respiratoires. (GOLD 2010)

**Tableau 7 : Spirométrie: procédure et interprétation (Smeele 2007)**

Procédure	<ul style="list-style-type: none"><li>- Donnez pour instruction au patient de ne pas prendre de bronchodilatateurs 8 heures avant le test et de ne pas prendre de bronchodilatateurs à longue durée d'action 12 heures avant le test.</li><li>- Déterminez le VEMS, la CVF et dessinez une courbe débit-volume.</li><li>- En cas d'indice VEMS/CVF <math>&lt; 0,7</math>, administrez un bronchodilatateur avec un aérosol-doseur muni d'une chambre d'expansion, en quatre puffs distincts (salbutamol 100 microgrammes ou <math>&gt; 60</math> ans ipratropium 20 microgrammes), avec un intervalle de 30 secondes.</li><li>- Répétez la mesure 10 à 15 minutes après l'inhalation de salbutamol ou 30 minutes après l'inhalation d'ipratropium.</li><li>- Refaites une spirométrie après trois à six semaines en cas de valeurs postbronchodilatatoires légèrement réduites de l'indice VEMS/CVF ou du VEMS, de même qu'en cas de doute entre un asthme et la BPCO.</li></ul>
Interprétation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Un indice VEMS/CVF <math>&lt; 0,7</math> après bronchodilatation indique une BPCO*.</li><li>- Le diagnostic de la BPCO ne peut être posé que s'il existe également des indications anamnésiques en faveur de la BPCO.</li><li>- Une augmentation du VEMS par rapport à la valeur enregistrée avant la bronchodila-</li></ul>

tation de  $\geq 12\%$  (ou, en cas de plus petits volumes pulmonaires, de  $\geq 200$  mL) – ‘réversibilité après bronchodilatation’ – indique un asthme (voir la norme NHG sur ‘L’asthme chez l’adulte’)

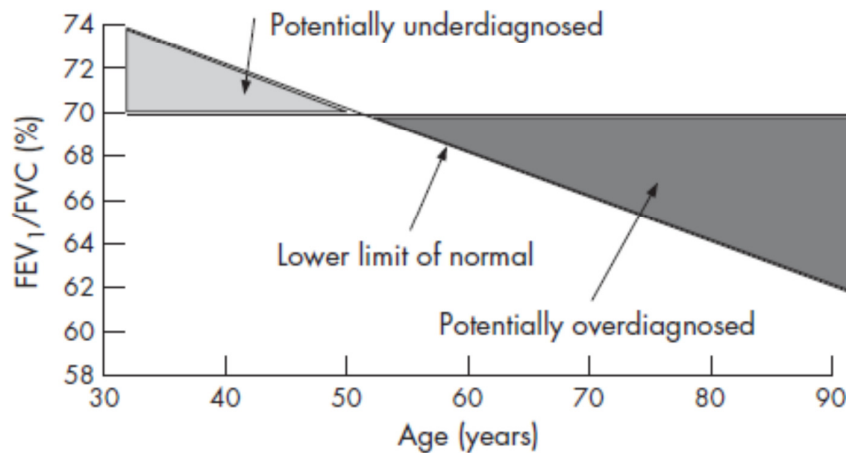
\* L’indice VEMS/CVF diminue avec l’âge; chez les personnes  $> 60$  ans, on peut même observer un indice physiologique VEMS/CVF  $< 0,7$ . En conséquence, ne posez un diagnostic de BPCO légère chez les sujets  $> 60$  ans qu’après plusieurs spirométries et en présence de troubles de voies respiratoires, de même que d’antécédents importants de tabagisme et d’autres facteurs de risque.

### 9.1.2. Valeurs limites

De plus en plus, la valeur limite du VEMS/CVF  $< 0,70$  est remise en question. (Quanjer 2010) Pour quelle raison ? A cause du risque de sous-diagnostic potentiel de l’obstruction des voies respiratoires chez les jeunes et de sur-diagnostic possible chez les sujets en bonne santé de plus de 60 ans (Figure 7). (Mannino 2007)

Les valeurs normales étant fortement tributaires de l’âge, du sexe, de la taille et de la race, on préconise de plus en plus de recourir à une limite inférieure dérivée des statistiques que l’on appelle “lower limit of normal” (LLN ou limite inférieure de la normale). Cette LLN est déterminée dans des populations de personnes en bonne santé et non fumeuses, son calcul s’effectuant sur la base de comparaisons régressives, grâce auxquelles il est possible de calculer une LLN pour chaque individu au cas par cas. A cet égard, les valeurs se situant en dessous du cinquième percentile de la population en bonne santé sont considérées comme anormales. En principe, ces calculs peuvent être effectués par le logiciel de n’importe quel spiromètre programmable. Ce problème est également reconnu dans le guide de pratique de GOLD, mais celles-ci préconisent d’attendre l’arrivée de valeurs de référence fiables qui devraient être disponibles dans le courant de 2012 et être ensuite intégrées dans le logiciel des spiromètres. (<http://www.lungfunction.org/implementingequations.html> 2011) Pour l’heure, on recommande de ne pas s’écarter des guides de pratique existants, mais il est possible que, dans un avenir proche, il faille revoir les règles de diagnostic de la BPCO.

**Figure 7 : Diminution de la LLN (limite inférieure de la normale) pour le ratio VEMS/CVF en fonction de l’âge (Mannino 2007)**



Le triangle le plus foncé indique les surdiagnostics possibles chez les personnes âgées, le triangle gris clair indique les sous-diagnostic potentiels chez les jeunes.

### 9.1.3. Examens supplémentaires

D’autres examens complémentaires pour confirmer une BPCO ne sont pas nécessaires. En revanche, ils peuvent s’avérer utiles pour exclure ou mettre en évidence des diagnostics différentiels ou des comorbidités.



Chez les patients présentant des troubles cadrant avec la BPCO, dans le diagnostic différentiel, il convient de tenir compte d'autres affections, telles que l'asthme, l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, les affections malignes, l'anémie, la pneumonie, le pneumothorax, les affections pulmonaires restrictives et les affections pulmonaires interstitielles.

Chez les sujets atteints de la BPCO, les comorbidités sont fréquentes et ce dans une mesure croissante en fonction de la sévérité de la BPCO. Les données extraites de la littérature montrent de fortes variations dans les chiffres de prévalence. Les comorbidités suivantes ont été décrites : pathologies cardiaques, diabète, hypertension, pathologies malignes, ostéoporose, faiblesse musculaire et troubles psychiques. Certaines de ces comorbidités peuvent également survenir dans la BPCO car elles partagent une cause commune (le tabac) ou elles sont consécutives au traitement médicamenteux. Ces comorbidités contribuent également aux limitations chez les patients souffrant de la BPCO. La présence d'une comorbidité va de pair avec des hospitalisations plus fréquentes et plus longues de même qu'avec une mortalité plus élevée (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010, Chatila 2008). C'est la raison pour laquelle on recommande de dépister les comorbidités et, là où la chose est possible, de les traiter chez les patients atteints d'une BPCO (très) sévère (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010).

Les guides de pratique du NICE et de l'ATS/ERS recommandent une radiographie du thorax à l'occasion du contrôle du diagnostic initial chez tous les patients souffrant d'une BPCO nouvellement identifiée. Le guide de pratique du NICE préconise aussi une analyse de sang. (NICE 2010, Celli 2004) Une radiographie du thorax peut mettre en évidence des signes d'hyperinflation ou d'emphysème, mais est rarement diagnostique pour la BPCO. On peut toutefois y avoir recours pour faire la distinction avec d'autres affections, notamment, une insuffisance cardiaque, une pneumonie, un pneumothorax ou des pathologies malignes.

La spirométrie convient pour exclure les affections restrictives mais pas pour les mettre en évidence. Pour ce faire, il convient de référer vers un laboratoire spécialisé dans la fonction pulmonaire.

En fonction des circonstances, d'autres examens complémentaires peuvent se révéler utiles aux fins du diagnostic différentiel. Cet aspect sort de l'objet du présent rapport. Nous vous renvoyons aux guides de pratique existants (Geijer 2007, Hoes 2010, INAMI Réunion de consensus "L'insuffisance cardiaque" 2008).

#### 9.1.4. Suivi

Il n'existe aucun fondement scientifique portant sur la fréquence à laquelle il convient de refaire une spirométrie. Sur la base d'un "avis d'expert", la norme du NHG sur la BPCO recommande, en cas de situation stable, de revoir le patient une à deux fois par an afin d'évaluer les troubles, de soutenir l'approche anti-tabac, d'adapter le traitement médicamenteux et de dépister d'éventuelles comorbidités. Une spirométrie annuelle est conseillée dans la BPCO modérée à sévère et dans le cas d'une BPCO légère, on recommande une spirométrie tous les 3 ans. (Smeele 2007)

## 9.2. Stades de la BPCO

Pour une description des stades, nous vous renvoyons au chapitre 2.1. des conclusions (page 54).

## 9.3. Spirométrie en médecine de première ligne

Il est impératif que tout médecin impliqué dans la prise en charge de patients souffrant de la BPCO ait un accès à la spirométrie. De la même manière que l'on ne traite pas une hypertension artérielle sans mesurer la tension, il n'est pas recommandé de prescrire des médicaments bronchodilatateurs et anti-inflammatoires sans disposer de données relatives à la fonction pulmonaire du patient. La spirométrie peut être pratiquée au cabinet même du médecin ou bien le patient peut être référé vers un pneumologue ou un laboratoire "open" spécialisé en physiologie respiratoire, s'il y en a un disponible. Le médecin traitant est apte à suivre et à traiter lui-même la plupart des patients souffrant d'une BPCO légère et modérée, à condition qu'il dispose d'un spiromètre. Les patients doivent être référés vers le pneumo-

logue en cas de doute diagnostique, de présence d'une BPCO sévère (VEMS < 50% pred), ou dans une BPCO moins sévère si les objectifs du traitement ne sont pas atteints. (Smeele 2007)

Les spirométries peuvent être effectuées au cabinet du médecin traitant, à condition que certaines exigences de qualité soient respectées. Une formation et une expérience suffisantes dans l'exécution et l'interprétation des spirométries sont un must et demandent une formation (continue) solide. En Belgique, on dispose de formations de qualité, organisées par les différentes universités et associations scientifiques. Ces formations sont proposées aux médecins traitants et aux médecins traitant en formation. Une formation accréditée d'au minimum 10 heures, comprenant un volet théorique et un volet pratique, constitue une exigence pour qu'un médecin traitant puisse rédiger une attestation en utilisant le numéro de nomenclature correspondant à la spirométrie.

#### 9.4. Dépistage ou 'case-finding' pour la BPCO

Le guide de pratique de GOLD déclare que la BPCO doit être diagnostiquée le plus tôt possible dans son évolution et certainement avant que le patient arrive aux stades de la BPCO qui sont associés à des limitations importantes. (GOLD 2010) De très nombreuses études ont montré que le dépistage et le 'case-finding' (identification des cas) au sein des groupes à risque permettent d'identifier un grand nombre de personnes souffrant d'une obstruction des voies respiratoires préalablement non connue. Par ailleurs, ces études confirment l'important sous-diagnostic de la BPCO chez les fumeurs et les ex-fumeurs. (Soriano 2009) On ne sait cependant pas encore avec certitude si le dépistage de la BPCO est utile, tant au sein de la population en général que dans les groupes à risque, notamment les fumeurs. (GOLD 2010) Dans les guides de pratique néerlandais sur la BPCO, le dépistage ou le 'case-finding' systématique de la BPCO au cabinet du médecin traitant chez les fumeurs asymptomatiques de 40 ans ou plus n'est pas recommandé. En effet, il n'a pas été suffisamment établi que la confrontation du patient avec les résultats de la spirométrie a pour effet d'augmenter les chances de sevrage tabagique. (Smeele 2007, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010). Le guide de pratique de CBO recommande un dépistage actif de la BPCO grâce à la spirométrie chez les (ex-) fumeurs (> 40 ans) présentant une toux et/ou  $\geq 2$  infections des voies respiratoires profondes par an (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2010). Le guide de pratique du NICE préconise une spirométrie chez les (ex-)fumeurs de plus de 35 ans présentant une toux chronique (NICE 2010). Le rapport du KCE recommande de s'enquérir également à propos des symptômes respiratoires auprès des patients qui consultent pour d'autres raisons et de dépister activement la BPCO au sein de ces groupes (Van den Bruel 2007). Le récent guide de pratique de l'ACP affirme que les preuves sont insuffisantes pour dépister l'obstruction des voies respiratoires à l'aide de la spirométrie chez les sujets asymptomatiques (avec ou sans facteurs de risque). En effet, le traitement de ces personnes asymptomatiques présentant des signes spirométriques d'obstruction des voies respiratoires n'a fait aucune différence au niveau de la diminution annuelle du VEMS ou de la prévention du développement des symptômes. Seules les personnes symptomatiques tirent profit d'un dépistage et d'un traitement précoces. (Qaseem 2011)

Il a cependant été mis en évidence que de nombreux patients souffrant de la BPCO ne sont diagnostiqués que lorsque la maladie se trouve déjà à un stade avancé. Il est donc important d'être attentif aux symptômes précoces pouvant être évocateurs de la BPCO, et d'effectuer une spirométrie chez ces personnes. C'est surtout la perte de tolérance à l'effort qui n'est pas spontanément rapportée par les patients qui la considèrent comme un phénomène normal lié à l'âge. Ces patients ont tout avantage à ce qu'un dépistage précoce soit pratiqué car le traitement augmente leur qualité de vie et réduit le nombre d'exacerbations. (Rabe 2011, Soriano 2009)

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 24 novembre 2011, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Exacerbation aiguë de BPCO

### 1.1. Prise en charge des exacerbations légères à modérées

#### 1.1.1. Quels sont les critères permettant de déterminer qu'il s'agit d'une exacerbation légère à modérée ?

##### 1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Une exacerbation de BPCO est définie comme une période dans la progression normale de la maladie, caractérisée par une altération des symptômes habituels de dyspnée, de toux et/ou des expectorations qui ne correspondent pas à des variations de symptômes quotidiennes. L'exacerbation est aiguë au départ et peut entraîner une modification du régime médicamenteux. (critères GOLD)

D'après la BAPCOC une exacerbation *aigüe à modérée* de BPCO (critères différentiels par rapport à une exacerbation sévère ou très sévère) est caractérisée par une augmentation de la dyspnée à l'effort, changement dans les expectorations, augmentation de la toux ou de l'intensité de la toux, fièvre de moins de 38,5° pendant moins de 3 jours, pas de symptômes persistants après traitement initial et absence de facteurs de risques pour une infection par *P. Aeruginosa*.

**Tableau 8: Gradations pour l'aggravation ou la modification des symptômes versus phase stable (BAPCOC)**

Exacerbation non sévère	Exacerbation sévère	Exacerbation très sévère / symptômes d'alarme
Présence de symptômes d'une exacerbation aiguë (très) sévère <ul style="list-style-type: none"> <li>dyspnée ↑ à l'effort</li> <li>modification des crachats +</li> <li>toux ↑</li> <li>fièvre &lt;38,5° C et &lt;3 jours</li> <li>absence de symptômes persistants après le traitement initial</li> <li>pas de facteurs de risque d'une infection à <i>P. aeruginosa</i>*</li> </ul>	Absence de symptômes d'alarme <ul style="list-style-type: none"> <li>dyspnée (accrue) au repos</li> <li>modification des crachats +++</li> <li>toux ↑↑</li> <li>fièvre &gt;38,5° C</li> <li>fréquence respiratoire &gt; 25/min</li> <li>fréquence cardiaque &gt;110/min</li> <li>mobilisation (accrue) des muscles respiratoires accessoires au repos (augmentation de la dyspnée au repos)</li> <li>difficultés pour formuler une phrase complète, impossibilité de repos couché</li> <li>(augmentation de la) cyanose</li> <li>mal-être sévère</li> <li>survenue de protrusion labiale</li> <li>survenue d'œdème périphérique</li> <li>diminution marquée des ADL</li> <li>pas de facteurs de risque d'une infection à <i>P. aeruginosa</i>*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dyspnée jusqu'à l'épuisement</li> <li>dyspnée aiguë sévère et absence d'effet d'une bronchodilatation dans les 30 minutes</li> <li>troubles d'équilibre et confusion++ (peut indiquer la présence d'une hypercapnie)</li> <li>fréquence respiratoire ↓</li> <li>état de conscience ↓</li> <li>augmentation de l'hypoxémie</li> <li>pression artérielle systolique anormalement basse (peut indiquer la présence d'une embolie pulmonaire, certainement en l'absence de réponse à une oxygénothérapie)</li> <li>facteurs de risque d'une infection à <i>P. aeruginosa</i>*</li> </ul>

\* Facteurs de risque d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* (GOLD 2007)

- hospitalisation récente
- recours fréquent à des antibiotiques (4 cures par an)
- BPCO très sévère: stade IV (GOLD 2007) en phase stable
- *P. aeruginosa* isolé lors de précédentes exacerbations ou colonisation en phase stable.

### 1.1.1.2. Avis des experts

#### 1.1.1.2.1. Commentaires du Dr Guy Hollaert

##### **Les critères permettant de décider qu'une exacerbation est légère à modérée**

Il n'existe pas de consensus dans la littérature pour définir une exacerbation légère ou modérée. En tant que généraliste il est important de connaître les critères permettant de déterminer si une exacerbation aiguë de BPCO peut être traitée au domicile et quand faut-il référer le patient à l'hôpital.

##### **Définition d'une exacerbation de BPCO**

Une exacerbation de BPCO est définie comme un événement se déroulant dans l'évolution naturelle de la maladie caractérisé par un changement des paramètres de base que sont la dyspnée, la toux, et/ou les sécrétions, ceci en dehors des variations quotidiennes habituelles, dont le début est brutal, justifiant une modification du traitement habituel (Gold 2010).

L'exacerbation est définie par une majoration des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes (en pratique, d'une durée  $\geq 48$  heures ou justifiant une modification thérapeutique).

##### **Exacerbation légère**

En partant des critères d'Anthonisen:

- augmentation de la dyspnée
- changement du volume de l'expectoration
- changement d'aspect de l'expectoration devenant purulente

On peut déterminer 3 degrés de sévérité.

**Tableau 9 : Critères d'Anthonisen**

Degré de l'exacerbation (nombre de symptômes)	Caractéristiques
Légère (1 des 3 présent)	Les symptômes peuvent être contrôlés par une intensification du traitement de base
Modérée (2 des 3 symptômes)	Les symptômes nécessitent l'utilisation de corticoïdes et ou d'antibiotiques
Sévère (les 3 symptômes)	Les symptômes nécessitent une évaluation à l'hôpital / service des urgences / soins intensifs

Bien qu'il n'existe pas de définition précise de l'exacerbation légère on pourrait la définir par une situation où une intensification maximale du traitement chronique et le contrôle des techniques d'inhalation suffisent à juguler la situation.

#### 1.1.1.2.2. Commentaires du Dr Bjorn Dieriks

La définition ci-dessus selon GOLD ne tient pas compte de paramètres objectifs et laisse une certaine liberté d'interprétation, exactement comme la définition d'Anthonisen qui parle d'exacerbation infectieuse en cas d'augmentation de la dyspnée accompagnée d'une augmentation de la quantité des expectorations et/ou d'une purulence (Anthonisen 1987).

### 1.1.1.3. Conclusion du jury

Pour conclure qu'il s'agit d'une exacerbation légère à modérée, nous pouvons nous fonder sur la définition de GOLD qui stipule qu'il doit s'agir d'un épisode dans le cours de la maladie qui se caractérise par un changement au niveau de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations, ce changement étant différent des variations quotidiennes habituelles en termes de symptômes et de nature aiguë. Ce à quoi s'ajoutent les éléments du guide de pratique de la BAPCO, à savoir : une fièvre  $< 38,5^\circ$  et  $< 3$  jours, l'absence de symptômes persistants après le traitement initial (en d'autres termes, une bonne réaction au traitement initial) et l'absence de facteurs de risque pour P. aeruginosa. Les facteurs de

risque pour *P. aeruginosa* étant : une hospitalisation récente, la prise fréquente d'antibiotiques (quatre cures par an), une BPCO très sévère de stade IV (GOLD 2007) en phase de stabilité, des bronchectasies, l'identification de *P. aeruginosa* isolé aux cours d'une exacerbation antérieure ou une colonisation durant la phase de stabilité.

Le recours à la spirométrie pour déterminer la gravité d'une exacerbation est déconseillé car cet examen n'est pas praticable en phase aiguë. Il est préférable de procéder à la spirométrie six semaines après l'exacerbation.

### 1.1.2. Quelle est la place des traitements médicamenteux ? (bronchodilatateurs, corticostéroïdes inhalés, associations fixes en aérosols, mucolytiques, corticostéroïdes oraux, antitussifs)

- efficacité (comparative) • efficacité • doses • forme • durée du traitement • sécurité

#### 1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature?

##### 1.1.2.1.1. Technique correcte d'inhalation et instruction

Aussi bien l'ATS/ERS que la BAPCOC (recommandation degré D)<sup>4</sup> recommandent comme première mesure lors d'exacerbations aiguës de vérifier que la technique d'inhalation soit correcte.

Il est en effet inutile d'adapter le traitement ou de changer les doses si la thérapie prescrite au départ n'est pas appliquée correctement (BAPCOC).

##### 1.1.2.1.2. Utilisation de bronchodilatateurs

###### 1.1.2.1.2.1. (Ré)instauration de bronchodilatateurs

Aussi bien l'ATS/ERS, la BAPCOC (recommandation degré D), les organisations NICE, GOLD et BÄK/AWMF/KBV recommandent la (ré)instauration de bronchodilatateurs  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée lors d'une exacerbation. Bien que la littérature semble indiquer que les  $\beta_2$ -mimétiques et les anticholinergiques ont une efficacité égale (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1), les critères GOLD (degré A) et BÄK/AWMF/KBV (degré A) recommandent la (ré)instauration des  $\beta_2$ -mimétiques. Il n'y a pas d'évidence comme quoi combiner un  $\beta_2$ -mimétique et l'ipratropium donnerait un meilleur résultat que chacun de ces produits utilisés seuls (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1).

L'OMS mentionne le manque d'évidence dans la littérature sur la place des  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action dans le cadre d'une exacerbation aiguë. ATS/ERS conseille de s'interroger – lors d'une exacerbation – s'il est possible de rajouter un  $\beta_2$ -mimétique longue durée au traitement d'entretien du patient.

###### 1.1.2.1.2.2. Augmenter la dose et / ou la fréquence d'utilisation de bronchodilatateurs

Augmenter la dose et / ou la fréquence des bronchodilatateurs à courte durée est recommandé par la BAPCOC, GOLD et NICE.

Dans le guide de pratique de la BAPCOC le schéma de dosage suivant est recommandé :

###### **$\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action :**

- salbutamol 100  $\mu\text{g}$  : 2 inhalations (bouffées) 4 à 6 fois par jour (si aigu: 2 à 3 inhalations la première fois) ou
- terbutaline 500  $\mu\text{g}$  : 1 inhalation 4 fois par jour

<sup>4</sup> Les degrés de recommandation correspondent aux degrés utilisés dans les directives.

**Anticholinergique à courte durée d'action:**

- bromure d'ipratropium 20 µg : 2 à 4 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 4 inhalations la première fois).

**Association fixes de β<sub>2</sub>-mimétique à courte durée d'action et d'anticholinergique :**

- bromure d'ipratropium 20 µg + salbutamol 120 µg : 2 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 à 4 inhalations la première fois)
- bromure d'ipratropium 20 µg + fénotérol 50 µg : 1 à 2 inhalation(s) 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 inhalations la première fois)

**1.1.2.1.2.3 Adaptation de la forme d'administration**

Aussi bien la BAPCOC, NICE (recommandations degré A), GOLD et ATS/ERS recommandent l'emploi d'un nébuliseur ou d'un aérosol doseur avec chambre d'expansion lors d'une exacerbation aiguë. Ces deux formes d'administration donnent un résultat clinique similaire (OMS, niveau 2, degré d'évidence A1 et B). Le choix de la forme d'administration dépend entre autre de la dose à délivrer, la capacité du patient à manipuler l'appareil, et les moyens de suivi pour assurer une administration correcte. (NICE, degré de recommandation D).

Si l'on emploie un inhalateur-doseur à poudre, il faut s'assurer que le patient possède encore un flux respiratoire suffisant afin d'inhaler une dose adéquate. (BAPCOC)

**1.1.2.1.3. Emploi de mucolytiques**

L'utilité des mucolytiques dans le cadre des exacerbations aiguës est incertaine, ils ne sont donc pas recommandés (BAPCOC, degré A). En outre ils ont des effets secondaires, notamment gastro-intestinaux.

Une méta-analyse récente (Cazzola 2010) fut conduite afin d'évaluer l'efficacité de l'erdosteïne dans le traitement (des exacerbations aiguës) de BPCO. L'erdosteïne avait un effet significatif sur la fréquence des quintes de toux ainsi que sur l'intensité des quintes. De plus, l'erdosteïne avait un effet positif sur la viscosité des expectorations mais pas sur la purulence.

**1.1.2.1.4. Emploi de corticostéroïdes oraux****1.1.2.1.4.1. Démarrer les corticostéroïdes oraux**

L'ATS/ERS, la BAPCOC (degré de recommandation D), l'OMS, GOLD, et la BÄK/AWMF/KBV recommandent de démarrer les corticoïdes oraux chez les patients en exacerbation aiguë qui ne réagissent pas suffisamment aux bronchodilatateurs. Cette recommandation est certainement d'application pour les patients avec un VEMS de moins de 50% (BAPCOC, GOLD, BÄK/AWMF/KBV). NICE utilise comme critère une augmentation de la dyspnée qui interfère avec les activités journalières (degré B).

L'évidence disponible dans la littérature montre que l'instauration de corticoïdes oraux, en comparaison avec placebo, réduit significativement l'échec thérapeutique dans les 30 jours (OMS niveau 1, degré d'évidence A1 ; GOLD), améliore le VEMS (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1), la score de dyspnée (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1) et les paramètres de dosage du gaz du sang (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1; GOLD, évidence A). D'après GOLD (évidence A) et BÄK/AWMF/KBV (évidence A), ils réduisent le temps de récupération et le risque de rechute précoce.

Une review Cochrane récente (Walters 2009) confirme les effets positifs des corticoïdes systémiques sur les critères d'évaluation primaire (l'échec thérapeutique). Les effets positifs sur les critères d'évaluation secondaires (dyspnée, gaz du sang, fonction pulmonaire) n'avaient au préalable été démontrés que dans un stade précoce du traitement. D'après ce review les effets sont aussi suffisamment démontrables à la fin de la cure.

#### **1.1.2.1.4.2. Choix du produit, dosage et durée du traitement**

On préfère la prednisolone à la dexaméthasone car elle est plus efficace (OMS niveau 2, niveau de recommandation A2). La prednisolone est recommandée à une dose de 20 à 40 mg (BÄK/AWMF/KBV, degré d'évidence C), 30 mg (OMS; NICE, degré D) ou 30 à 40 mg par jour (BAPCOC; GOLD), pendant 7 à 10 (GOLD) ou 14 jours (BAPCOC degré d'évidence D; OMS; NICE, degré d'évidence D; BÄK/AWMF/KBV, degré B). Il a été montré qu'une cure de prednisolone de 10 jours est plus efficace qu'une cure de 3 jours (OMS, niveau 3, degré d'évidence B) ; une cure de plus de 14 jours n'est pas utile (BAPCOC, degré A ; NICE ; OMS, niveau 3, degré d'évidence B ; BÄK/AWMF/KBV, degré B).

Bien qu'il ne soit pas nécessaire de lentement réduire le dosage lors de l'arrêt d'une cure de prednisolone (OMS, niveau 4, degré d'évidence D), le guide de pratique de NICE mentionnent les schémas de réduction du British National Formulary (degré D).

#### **1.1.2.1.4.3. Effets secondaires**

Un traitement par corticoïdes est accompagné de plus d'effets secondaires qu'un traitement placebo. Il y a surtout un risque d'hyperglycémie (BAPCOC; OMS, niveau 1, degré d'évidence A1). L'OMS recommande aux patients diabétiques de suivre la glycémie (à jeun) de près pendant une cure de prednisolone.

NICE recommande de commencer un traitement préventif contre l'ostéoporose chez les patients qui devront régulièrement suivre un traitement avec des corticostéroïdes (degré D).

#### **1.1.2.1.4.4. Education des patients**

Les patients doivent être clairement informés sur la durée du traitement, la manière de réduire la dose et les effets secondaires qui peuvent survenir suite à une longue cure. (BAPCOC, degré de recommandation D; NICE, degré D). NICE recommande également d'inciter les patients qui ont besoin de corticostéroïdes oraux à se présenter rapidement, afin qu'ils bénéficient au maximum du traitement (degré D).

#### **1.1.2.1.5. Usage des corticostéroïdes inhalés**

Le budésonide, seul ou en combinaison avec le formotérol, peut être une alternative aux corticoïdes oraux pour le traitement d'exacerbations aiguës (OMS, niveau 2, degré d'évidence A2; GOLD). D'après l'OMS la prednis(ol)one orale est à préférer par rapport au budésonide inhalé avec ou sans formotérol.

#### **1.1.2.1.6. Usage de la théophylline**

Il n'y a pas d'évidence que la théophylline ait un effet significatif dans le traitement d'une exacerbation aiguë de BPCO (BAPCOC; OMS, niveau 1, degré d'évidence A1). D'après la BÄK/AWMF/KBV la théophylline ne peut être administrée qu'après que des anticholinergiques, des  $\beta_2$ -mimétiques et des corticoïdes systémiques aient été donnés (degré de recommandation B).

Les méthylxanthines peuvent, selon leur dose, donner les effets secondaires suivants : nausées et vomissements, tremblements, palpitations et arythmies. Les trois derniers effets apparaissent plus lors d'un traitement avec des méthylxanthines que lors d'un traitement placebo (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1).

## 1.1.2.2. Avis des experts

### 1.1.2.2.1. Commentaires du Dr Guy Hollaert

#### 1.1.2.2.1.1. Intensification des traitements bronchodilatateurs

- a) En cas d'exacerbation aiguë non sévère, il faut d'abord contrôler la technique d'inhalation en fonction des différents dispositifs d'inhalation.

**Tableau 10 : Techniques d'inhalation**

Aérosol doseur	Secouer l'inhalateur avant usage, expirer, se tenir bien droit sur son siège, inspirer lentement tout en appuyant sur l'aérosol, retenir sa respiration au moins durant 5 secondes
Chambre d'expansion avec aérosol doseur	Secouer l'inhalateur avant usage, une bouffée à la fois ou davantage en fonction de la taille de la chambre d'expansion, inspirer immédiatement 5 fois après l'aérosolisation pour limiter le dépôt du médicament sur la paroi de la chambre; laver la chambre d'expansion en plastique une fois par semaine en la laissant ensuite sécher à l'air ou au sèche-cheveux. L'essuyer avec un linge peut provoquer de l'électricité statique entraînant le dépôt du médicament sur la paroi. Contrôler le mécanisme de la valve.
Inhalateur à poudre	Expirer (pas dans l'inhalateur) avant d'inhaler, <u>inhaler fortement et profondément</u> , tenir sa respiration durant 5 secondes.

- b) (Ré)initiation de bronchodilatateurs :  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action ou anticholinergiques en association si nécessaire.
- c) Augmentation des doses et de la fréquence des aérosols
- d) Amélioration de la forme d'administration : envisager d'utiliser une chambre d'expansion avec l'aérosol doseur.

#### 1.1.2.2.1.2. Mucolytiques

L'utilité des mucolytiques dans le cadre d'une exacerbation aiguë de BPCO est incertaine et ils ne sont donc pas recommandés (BAPCOC).

Cependant selon NICE les mucolytiques peuvent être envisagés chez des patients présentant de la toux productive, si les mucolytiques améliorent la symptomatologie (réduction de la fréquence de la toux et de la production d'expectorations).

Les mucolytiques ne doivent pas être utilisés en routine pour prévenir une exacerbation chez des patients BPCO stables.

#### 1.1.2.2.1.3. Corticothérapie systémique

Si après 48 heures d'un traitement classique optimal, il n'y a pas d'amélioration et en l'absence de contre-indication d'un traitement par corticostéroïdes oraux, la corticothérapie orale peut-être instaurée par exemple 30 à 40 mg de prednisolone chaque matin durant 7 à 14 jours (GOLD, NICE) surtout si le VEMS est inférieur à 50% de la valeur prédite. En cas de diabète il est nécessaire de surveiller la glycémie et si les exacerbations aiguës de BPCO sont fréquentes une prévention de l'ostéoporose est indiquée (NICE).

#### 1.1.2.2.1.4. Théophylline

La théophylline n'est recommandée que lorsque les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action associés aux anticholinergiques administrés en nébulisation à dosage maximal ne donnent pas un résultat satisfaisant. Les interactions médicamenteuses possibles avec la théophylline doivent être prises en compte. La théophyllinémie doit être strictement contrôlée dans les 24 heures après l'initiation du traitement. (BAPCOC)



### 1.1.2.2. Commentaires du Dr Bjorn Dieriks

Il est recommandé de soigner une exacerbation de la BPCO à domicile, autant que faire se peut. Au paragraphe 1.1.6.3, se trouve un organigramme/flowchart (d'après Rodriguez-Roisin 2006) qui peut présenter une utilité, étant bien entendu que chaque situation doit toujours être étudiée au cas par cas.

### 1.1.2.3. Conclusion du jury

Il est recommandé de soigner une exacerbation de la BPCO à domicile, autant que faire se peut.

Pour le traitement médicamenteux des exacerbations aiguës légères à modérées de la BPCO, on peut prévoir un plan par étapes:

#### 1. Contrôle de la technique d'inhalation

Tout d'abord, il convient de voir si le traitement instauré est correctement appliqué. Si ce n'est pas le cas, cela n'a pas de sens de modifier le traitement médicamenteux (GRADE C, forte recommandation).

#### 2. (Re)prise des bronchodilatateurs (GRADE A, forte recommandation)

En deuxième lieu, on préconise de (re)prendre les bronchodilatateurs à durée d'action courte. La préférence de GOLD et BÄK/AWMF/KBV va aux  $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action courte. Les options de rechanges possibles sont les anticholinergiques à durée d'action courte ou une association d'un  $\beta_2$ -mimétique à durée d'action courte et d'un anticholinergique à durée d'action courte.

ou

Augmenter la dose et/ou la fréquence d'administration des bronchodilatateurs à durée d'action courte existants. On peut appliquer ici le schéma posologique proposé par la BAPCOC (voir le point 1.1.2.1.2.2.).

#### 3. Adaptation du mode d'administration

On peut ici envisager d'utiliser un "metered dose inhaler" (MDI ou aérosol-doseur) + chambre d'expansion ou nébuliseur (GRADE A, forte recommandation). Dans le choix du système, il convient de tenir compte de la dose de médicament nécessaire de même que de la capacité du patient à utiliser l'appareil (GRADE C, forte recommandation). Le jury fait remarquer qu'en cas d'utilisation d'un nébuliseur, les mesures de précaution nécessaires doivent être respectées afin de prévenir les contaminations (en particulier par *P. aeruginosa*).

#### 4. Envisager l'instauration des corticostéroïdes oraux (GRADE A, forte recommandation)

S'il n'y a pas d'amélioration, il faut envisager l'instauration des corticostéroïdes oraux. La préférence va à prednisolone à raison d'une dose de 20 à 40 mg par jour pendant 7 à 14 jours au maximum. Il n'est pas utile de prolonger le traitement au-delà de 14 jours.

Le jury est d'avis que, dans la pratique, la méthylprednisolone peut constituer une solution de remplacement à part entière pour la prednisolone. La dose doit ici être calculée sur la base des équivalents-prednisolone (20 mg à 40 mg de prednisolone = 16 mg à 32 mg de méthylprednisolone).

Il convient de tenir compte des effets indésirables. Il existe principalement un risque d'hyperglycémie chez les patients diabétiques. La glycémie (à jeun) doit dès lors être contrôlée durant un traitement avec des corticostéroïdes.

Chez les patients régulièrement traités avec des corticostéroïdes, on peut envisager un traitement de prévention de l'ostéoporose.

Autre option envisageable : commencer les corticostéroïdes inhalés (budésonide seul ou en association avec formotérol) (GRADE C, faible recommandation).

## 5. Théophylline ou hospitalisation?

Les théophyllines provoquent des effets indésirables potentiels liés à la dose. En outre, il n'y a pas de preuve selon laquelle l'utilisation des théophyllines a un effet significatif dans le traitement des exacerbations aiguës. Le jury est d'avis que la théophylline n'a aucune place dans la prise en charge d'une exacerbation aiguë et qu'en cas d'effet insuffisant des bronchodilatateurs et des corticostéroïdes à durée d'action courte, il est préférable d'hospitaliser le patient sur-le-champ.

## 6. Mucolytiques

Les mucolytiques ne sont pas recommandés pour le traitement d'une exacerbation aiguë de la BPCO (GRADE A, forte recommandation). Leur utilité n'est pas claire et ils peuvent provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux. Ce n'est que dans le cas où un patient déclare avoir ressenti une amélioration des symptômes grâce aux mucolytiques (réduction des quintes de toux et de la production de mucus) qu'ils peuvent être utilisés. Lorsqu'ils sont administrés en aérosol, les mucolytiques peuvent entraîner une bronchoconstriction chez les patients souffrant de BPCO. L'erdostéine a peut-être un effet bénéfique sur la toux et sur la viscosité des expectorations. Cela étant, la place précise de ce produit dans le traitement d'une exacerbation aiguë est pour l'instant peu claire.

### 1.1.3. Quels sont les critères pour un recours à des antibiotiques ? Lesquels ? Durée ?

#### 1.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 1.1.3.1.1. Instauration d'un antibiotique

D'après la BÄK/AWMF/KBV, l'usage d'un antibiotique ne se justifie que dans le cadre d'une supposition d'une infection bactérienne. Des éléments pouvant l'indiquer sont une augmentation du volume des expectorations et de leur purulence (degré de recommandation B).

ATS/ERS en NICE (degré A) se basent également sur ce dernier critère (démarrer l'antibiotique chez les patients en exacerbation aiguë présentant des expectorations plus purulentes que précédemment).

D'après NICE, les patients ne présentant pas des expectorations plus purulentes n'ont pas besoin d'antibiotiques sauf si une radiographie du thorax et des poumons montre les signes cliniques d'une pneumonie.

Sur la base de preuves disponibles, GOLD préconise d'instaurer un traitement par antibiotiques en présence des trois troubles suivants, à savoir :

- 1) une augmentation de la dyspnée,
- 2) une augmentation du volume des expectorations et
- 3) une augmentation de la purulence des expectorations (GOLD, niveau de preuve B).

Par ailleurs, on peut également entreprendre l'antibiothérapie lorsque deux de ces troubles sont présents, dont une augmentation de la purulence (GOLD, niveau de preuve C) et aussi en cas d'exacerbation sévère nécessitant une ventilation mécanique (GOLD, niveau de preuve B).

D'après la BAPCOC les antibiotiques doivent être réservés dans les cas d'une détérioration malgré l'emploi maximum de bronchodilatateurs et de corticostéroïdes oraux (niveau D), et pour les patients où on ne voit pas d'amélioration après 4 jours d'utilisation correcte des bronchodilatateurs et corticostéroïdes oraux (niveau D).

Les antibiotiques sont également indiqués pour les patients forts malades (BAPCOC, degré de recommandation D). L'OMS définit ces critères d'après les symptômes cliniques d'une infection (température >38,5° ou sentiment général de mal-être) ou d'après la fonction pulmonaire (VEMS<30%).

D'après l'OMS les antibiotiques doivent aussi être instaurés chez les patients à risques pour une exacerbation aiguë sévère (≥ 65 ans, fréquence respiratoire ≥30/minute, pression systolique < 90 mmHg, désorientation dans le temps, l'espace ou de la personne, troubles rénaux et risque de Légionellose).

Les antibiotiques semblent avoir un effet bénéfique sur la fonction pulmonaire et les symptômes chez les patients faisant une exacerbation aiguë sévère (OMS, niveau 1, niveau de preuve A1).

Utiliser des antibiotiques systématiquement pour chaque exacerbation légère à modérée n'est pas justifié (BAPCOC, degré de recommandation A).

#### 1.1.3.1.2. Choix de l'antibiotique et durée du traitement

Pour la Belgique, la BAPCOC recommande le schéma suivant :

**Premier choix :**

- 3 x par jour 1 gr d'amoxicilline, pendant 8 jours

**Si l'état ne s'améliore pas suffisamment après 48 heures :**

- 3 x par jour [500 mg amoxicilline + 500/125 mg amoxicilline-acide clavulanique] pendant 8 jours ou
- 3 x par jour 875/125 mg amoxicilline-acide clavulanique pendant 8 jours (recommandation D)<sup>5</sup>

**Dans le cas d'une allergie à la pénicilline non-IgE :**

- 3 x par jour 500 mg céfuroxime axétil pendant 8 jours (degré de recommandation D)

**Véritable allergie médiée par IgE aux  $\beta$ -lactamases (type I) :**

- 1 x par jour 400 mg moxifloxacine pendant 8 jours (degré de recommandation D)

Ces recommandations sont conformes entre autre avec le guide de pratique de NICE, qui propose l'utilisation, au début de la thérapie empirique, des aminopenicillines, macrolides ou tétracyclines (NICE), tout en tenant compte des résistances locales (ATS/ERS) et des recommandations et guides de pratique des microbiologistes locaux (NICE, degré de recommandation D). Le choix de l'antibiotique doit être réévalué lorsque l'antibiogramme est disponible (NICE, degré D).

Le guide de pratique de la BAPCOC recommande une durée du traitement de 8 jours, quel que soit l'antibiotique prescrit. D'après la BÄK/AWMF/KBV, la durée de l'antibiothérapie dans le cas d'une infection bactérienne aiguë doit comporter 5 à 10 jours. Une méta-analyse des patients traités par antibiotiques pour une exacerbation légère à modérée ne montra pas de différence de guérison clinique entre les patients ayant reçu une thérapie courte ( $\leq$  5 jours) et ceux ayant reçu une thérapie longue (> 5 jours) (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1).

Si les exacerbations récidivent, surtout chez les personnes atteintes de BPCO stade III (GOLD), il faut tenir compte de la possibilité d'une infection avec des pathogènes problématiques telles que Pseudomonas et les entérobactéries Gram-négatives (BÄK/AWMF/KBV).

#### 1.1.3.2. Avis de l'expert

##### 1.1.3.2.1. La place des antibiotiques dans l'exacerbation aiguë de la BPCO

###### 1.1.3.2.1.1. Indication d'antibiothérapie

Aucune étude ne justifie la prescription systématique d'antibiotiques en cas d'exacerbation aiguë de BPCO légère en pratique ambulatoire.

Cependant selon GOLD on peut résumer l'indication de l'antibiothérapie de la façon suivante :

- Les patients avec une exacerbation aiguë de BPCO présentant les trois critères d'Anthonisen :  
*Augmentation de la dyspnée*  
*Augmentation volume de l'expectoration*  
*Augmentation de la purulence des expectorations*

<sup>5</sup> amoxicilline 1 gr + acide clavulanique 62,5 mg (à libération retard) 2 x 2 par jour pendant au minimum 5 jours constitue une option alternative à part entière ("Guide belge des traitements anti-infectieux", nouvelle édition. Parution en 2012)

- Les patients avec une exacerbation aiguë de BPCO présentant deux des critères d'Anthonisen à condition qu'un des deux critères soit l'augmentation de la purulence des sécrétions.

L'antibiothérapie est également conseillée (Elinck 2009):

- chez les patients forts malades,
- les patients ayant une mauvaise fonction pulmonaire à l'état stable : VEMS < 50% de la valeur prédite,
- en présence d'une détérioration de l'état clinique malgré un respect optimal des différents traitements,
- en l'absence d'amélioration après 4 jours malgré une bronchodilatation maximale et des corticoïdes oraux.

#### 1.1.3.2.1.2. Types d'infection

Les causes les plus fréquentes d'exacerbation aiguë de BPCO sont les infections des voies respiratoires (virales et bactériennes) et la pollution de l'air, dans un tiers des cas on ne peut identifier la cause de l'exacerbation aiguë de BPCO.

Les bactéries responsables sont généralement l'H. influenzae, S. pneumoniae et M. catarrhalis. On peut également retrouver des germes atypiques comme le Mycoplasme pneumoniae et le Chlamydia pneumoniae.

Le Pseudomonas aeruginosa se retrouve surtout chez les patients avec une fonction respiratoire fortement altérée et présentant certains critères de risques :

- une hospitalisation récente
- de fréquentes administrations d'antibiotiques (> 4 / an)
- une exacerbation aiguë de BPCO sévère
- isolation de P. aeruginosa lors d'une exacerbation antérieure

**Tableau 11 : La classification des patients avec une exacerbation aiguë de BPCO selon les risques et les types de microorganismes selon GOLD**

Groupe	Définition (*)	Microorganismes
Groupe A	Exacerbation légère sans facteurs de risques	H. influenzae S. pneumoniae M. catarrhalis Chlamydia pneumoniae Virus
Groupe B	Exacerbation modérée avec facteurs de risques	Groupe A + Présence d'organismes résistants (producteur de $\beta$ -lactamase. S. pneumoniae) Entérobactéries (K. pneumoniae, E. coli. Proteus, Enterobacter)
Groupe C	Exacerbation sévère avec risque de présence de P. aeruginosa	Groupe B+ P. aeruginosa

(\*) Les facteurs de risques d'une mauvaise évolution de l'exacerbation aiguë de BPCO : présence de comorbidités, BPCO sévère, fréquentes exacerbations et utilisation d'antibiotiques durant les trois derniers mois.

#### 1.1.3.2.1.3. Choix de l'antibiotique

Selon BAPCOC, en cas d'indication d'antibiothérapie le premier choix est l'amoxicilline 3 x 1 gr durant 8 jours.

Si pas d'amélioration suffisante dans les 48 heures on passe à l'association d'amoxicilline/acide clavulanique à la dose de 875/125 mg 3 fois par jour per os durant 8 jours.

En cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée le choix se portera sur la céfuroxime 3 x 500 mg durant 8 jours, si allergie IgE médiée aux  $\beta$ -lactamases la préférence va à la moxifloxacine 1 x 400 mg per os durant 8 jours.

Si l'on se base sur la classification de GOLD en trois groupes à risques voici le choix d'antibiotiques proposé :

**Tableau 12 : classification des traitements antibiotiques en fonction des groupes de patient et du type de microorganisme potentiellement responsable**

	Traitement oral (pas d'ordre de préférence)	Alternative au traitement oral (pas d'ordre de préférence)	Traitement parentéral hospitalisation (pas d'ordre de préférence)
Groupe A	Si un critère d'Anthonisen pas d'AB Amoxicilline Tétracycline Triméthoprim/sulfaméthoxazole	Co-amoxiclav Macrolides Céfuroxime Ketolides	
Groupe B	Co-amoxiclav	Fluoroquinolones	Co-amoxiclav/sulbactan céfuroxime fluoroquinolones
Groupe C	Si risque de <i>P. aeruginosa</i> fluoroquinolones		Fluoroquinolones hautes doses $\beta$ -lactam avec activité contre le <i>P. aeruginosa</i>

### 1.1.3.3. Conclusion du jury

Toutes les guides de pratique concordent sur le fait qu'en cas d'exacerbation légère à modérée, aucun antibiotique n'est indiqué.

Dans le cas d'exacerbations plus graves, les guides de pratique ne sont pas d'accord entre eux :

- GOLD se fonde sur les critères d'Anthonisen
- De même, le NICE et l'ATS/ERS accordent énormément d'importance à l'augmentation de la purulence des expectorations
- La BAPCOC et l'OMS jugent le tableau clinique global

Les ECR et les méta-analyses manquent de clarté s'agissant de l'efficacité réelle des antibiotiques dans les exacerbations modérément sévères de la BPCO (OMS 2010).

Sur cette base, il convient d'opter pour une politique restrictive en matière d'antibiotiques.

## 1. Exacerbations légères ou modérées

*Critères pour le diagnostic d'une exacerbation non sévère*

- Absence de symptômes indiquant une exacerbation sévère (voir plus loin)
- Augmentation de la dyspnée à l'effort, modification modérée des expectorations (+) et augmentation modérée de la toux.
- Fièvre inférieure à 38,5° et pendant moins de 3 jours.
- Il n'y a pas de facteurs de risque pour *P. aeruginosa* (à savoir une hospitalisation récente, la prise fréquente d'antibiotiques (quatre cures par an), une BPCO très sévère de stade IV (GOLD 2007) en phase de stabilité, des bronchectasies, l'identification de *P. aeruginosa* isolé au cours d'une exacerbation antérieure ou une colonisation durant la phase de stabilité).

*Quand prescrire des antibiotiques ? (GRADE B, forte recommandation)*

Uniquement en cas :

- a. De dégradation en dépit d'un traitement maximal avec les bronchodilatateurs et les corticoïdes
- b. D'absence d'amélioration après quatre jours de traitement maximal n'ayant pas recours aux antibiotiques

## 2. Exacerbation sévère

### *Critères pour le diagnostic d'une exacerbation sévère*

- Absence de symptômes d'alarme
- Dyspnée (accrue) au repos
- Modification des crachats +++
- Toux ↑↑
- Fièvre > 38,5°C
- Fréquence respiratoire > 25/minute
- Fréquence cardiaque > 110/minute
- Mobilisation (accrue) des muscles respiratoires accessoires au repos (augmentation de la dyspnée au repos)
- Difficulté pour formuler une phrase complète, impossibilité de repos couché
- (Augmentation de la) cyanose
- Mal-être sévère
- Survenue de protusion labiale (purse lip breathing)
- Survenue d'œdème périphérique
- Diminution marquée des activités de la vie quotidienne (ADL (activities of daily living))
- Pas de facteur de risque d'une infection à *P. aeruginosa*

### *Quand prescrire des antibiotiques ? (GRADE A, forte recommandation)*

Si :

- a. Le patient est très souffrant
- b. Il y a présence d'expectorations extrêmement purulentes
- c. On sait que la fonction pulmonaire est défaillante (<30% de la valeur prédite)
- d. On observe une détérioration de l'état du patient en dépit d'un traitement non antibiotique maximal
- e. Il n'y a pas d'amélioration après 3 jours d'un traitement non antibiotique maximal

### *Observation*

Les patients faisant une **exacerbation très sévère** ne seront pas traités en ambulatoire.

Les critères d'une exacerbation très sévère sont : une dyspnée menant à l'épuisement, une dyspnée aiguë sévère et aucun effet de la bronchodilatation dans un délai de 30 minutes, vertiges et confusion ++ (pouvant indiquer une hypercapnie), une baisse de la fréquence respiratoire, une diminution de l'état de conscience, une augmentation de l'hypoxémie, une pression systolique anormalement basse, la présence de facteurs de risque pour une infection par *P. aeruginosa*.

### *Choix de l'antibiotique (GRADE C, forte recommandation)*

Premier choix:

- 3 x par jour 1 gr d'amoxicilline, pendant au minimum 5 jours

En cas d'amélioration insuffisante lors de la réévaluation après 48 heures:

- Passer à : amoxicilline 1 gr + acide clavulanique 62,5 mg 2x2 par jour pendant au minimum 5 jours

En cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée :

- 3 x par jour 500 mg céfuroxime axétil pendant au minimum 5 jours

En cas de véritable allergie IgE médiée aux antibiotiques contenant du  $\beta$ -lactame (type I):

- 1 x par jour 400 mg moxifloxacine pendant au minimum 5 jours

## 1.1.4. Quelle est la place d'une oxygénothérapie ?

### 1.1.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'oxygénothérapie en phase aiguë d'exacerbation n'a pas été discutée dans le résumé de l'analyse de la littérature. Seules sont relevées trois études concernant le coût-efficacité de la ventilation non-invasive au domicile ou à l'hôpital.

### 1.1.4.2. Avis de l'expert (Dr Van Meerhaeghe) ?

L'exacerbation de BPCO n'a pas une définition unique. Sont impliqués trois symptômes cardinaux : aggravation de la dyspnée, de la toux, ainsi qu'une augmentation du volume des expectorations et un changement de la couleur de celles-ci. Peuvent être aussi pris en compte la nécessité d'une modification thérapeutique et le recours à l'hospitalisation (Weitzenblum 1985, Soriano 2001, Medical Research Council Working Party 1981, Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980, Garcia-Talavera 2011).

Une définition ne se limitant pas aux symptômes, impliquant une intervention médicale (modification du traitement ou hospitalisation), définit un nombre beaucoup moindre de patients car il semble que 50 % des cas d'exacerbations semblent échapper à une consultation médicale (Miravittles 2004)

Il existe un consensus général pour souligner qu'une oxygénation adéquate doit être assurée.

Une oxygénothérapie doit donc être administrée en situation d'hypoxémie aiguë pour maintenir la saturation en oxygène au niveau de 90% ( $S_{aO_2} \geq 90\%$ ).

Lors d'une exacerbation aiguë de BPCO, le patient doit être, le plus rapidement possible (dès la prise en charge par ambulance ou au service des urgences), traité au masque Venturi à 28% ou avec des canules nasales (lunettes) à 1-2 litres/minute.

La nécessité du recours à des fractions plus élevées d'oxygène doit faire suspecter une comorbidité (pneumonie, pneumothorax, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire...).

Le patient doit, dès l'admission hospitalière, bénéficier d'une gazométrie du sang artériel : il convient d'assurer le contrôle et le suivi d'une éventuelle hypercapnie, contrôler l'intensité d'une éventuelle acido-se respiratoire.

L'oxygénothérapie doit être ajustée pour que la  $S_{aO_2}$  ne dépasse pas 93% et éviter l'apparition/la aggravation de l'hypercapnie (Weitzenblum 1985, Garcia-Talavera 2011).

### 1.1.4.3. Conclusion du jury

L'utilisation de l'oxygénothérapie de courte durée lors d'exacerbations sévères de BPCO est incontestable.

L'indication d'oxygénothérapie au décours d'une exacerbation est fréquemment transitoire. La saturation oxyhémoglobinée doit être contrôlée et l'oxygénothérapie arrêtée si celle-ci ne s'avère plus indiquée.

Recommandations :

1. En cas d'exacerbation aiguë de BPCO, une saturation d'oxygène de 90% doit être assurée au plus tôt, dès la prise en charge du patient. La saturation en oxygène doit être monitorisée et l'oxygénothérapie réévaluée. Le patient doit idéalement être évalué par gazométrie du sang artériel pour éviter l'apparition ou l'aggravation d'une hypercapnie. (GRADE A, Forte recommandation)
2. Une oxygénothérapie de longue durée ne peut être instaurée chez un patient instable, au décours d'une exacerbation. Une réévaluation à 3 mois est recommandée. (GRADE B, Forte recommandation)

## 1.1.5. Quelle est la place des traitements non médicamenteux ? (kinésithérapie, prise en charge de l'expectoration, renforcement musculaire)

### 1.1.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 1.1.5.1.1. Kinésithérapie

Les techniques de désencombrement utilisant une pression positive expiratoire doivent être considérées pour certains patients lors des exacerbations de BPCO pour favoriser l'évacuation des expectorations (NICE).

#### 1.1.5.1.2. Réhabilitation pulmonaire

La réhabilitation pulmonaire est définie par l'ATS et l'ERS comme étant « Une approche multidisciplinaire et étendue, basée sur des évidences scientifiques, pour les patients souffrants d'une pathologie pulmonaire chronique symptomatique qui souffrent d'une diminution de leurs activités journalières. Intégré au reste du traitement du patient, la réhabilitation pulmonaire vise à réduire les symptômes, augmenter la fonctionnalité, augmenter la participation et à réduire les coûts pour le système de soins de santé, en stabilisant ou en améliorant les manifestations systémiques de la pathologie. » (Directives BTS, page i 12)

##### 1.1.5.1.2.1 Pendant une exacerbation aiguë

Il est recommandé de démarrer une forme de réhabilitation pendant une exacerbation aiguë, afin de conserver la mobilité et l'état fonctionnel des patients (BTS/ACPRC, degré de recommandation D).

##### 1.1.5.1.2.2 Après une exacerbation aiguë

D'après la BTS/ACPRC, il est recommandé de démarrer un programme de réhabilitation pulmonaire dès que possible après une exacerbation aiguë (degré de recommandation B).

La SPLF recommande également de démarrer un programme de réhabilitation dans le cas d'une exacerbation aiguë de BPCO, et certainement si celle-ci a mené à une hospitalisation (degré de recommandation G1+). (p. S37)

Un review systématique Cochrane (Puhan 2011) a évalué l'effet de la réhabilitation pulmonaire, initiée dans les 3 semaines suivant un traitement pour une exacerbation aiguë. Il en ressort que la réhabilitation pulmonaire conduit à une réduction significative de la probabilité d'une hospitalisation (OR 0,22 ; 99% CI 0,08 à 0,58), une diminution du risque de mortalité (OR 0,28 ; 95% CI 0,10 à 0,84) et une amélioration de la qualité de vie, surtout sur pour les domaines 'fatigue' et 'dyspnée' par rapport au groupe contrôle.

### 1.1.5.2. Avis des experts

#### 1.1.5.2.1. Commentaires du Dr Guy Hollaert

La mobilisation du patient inactif (marche, exercices aérobies dès que possible) pour ralentir la fonte musculaire et le déconditionnement devrait être le premier objectif lors d'une exacerbation aiguë de BPCO.

En ce qui concerne les expectorations, GOLD mentionne sous le titre "Autres traitements de la BPCO" que "des techniques thoraciques manuelles ou mécaniques, de percussion thoracique et de drainage postural peuvent être bénéfiques aux patients produisant plus de 25 mL d'expectoration par jour ou en cas d'atélectasie lobaire".



#### 1.1.5.2.2. Commentaires du Dr Bjorn Dieriks

Par ailleurs, la réhabilitation, entamée durant l'hospitalisation, peut motiver le patient à poursuivre ses exercices après être sorti de l'hôpital, une persévérance qui aura à son tour un effet favorable sur son état général (guide de pratique de BTS).

#### 1.1.5.2.3. Commentaires du Prof. Eric Marchand

Il est important de commencer un programme de réhabilitation dès que possible après une exacerbation.

#### 1.1.5.3. Conclusion du jury

##### 1. Kinésithérapie de désencombrement

Les techniques de désencombrement peuvent être proposées aux patients sécrétants (> 25 mL/jour) afin de favoriser l'évacuation des sécrétions, et ce même si l'on dispose de peu de données relatives à l'efficacité réelle en cas d'exacerbations aiguës. Le choix de la technique la plus appropriée est important et les techniques à pression expiratoire positive doivent être considérées (Bott 2009) (faible recommandation).

##### 2. Réhabilitation pulmonaire

Dans le décours d'une exacerbation, une forme de réadaptation incluant la mobilisation et la marche doit être débutée pour limiter les pertes fonctionnelles, surtout en cas d'hospitalisation. La lutte contre la fonte musculaire et la perte de la condition physique du patient doivent représenter les objectifs principaux en cas d'exacerbation. La réhabilitation pulmonaire doit être initiée dès que possible après une exacerbation. (forte recommandation)

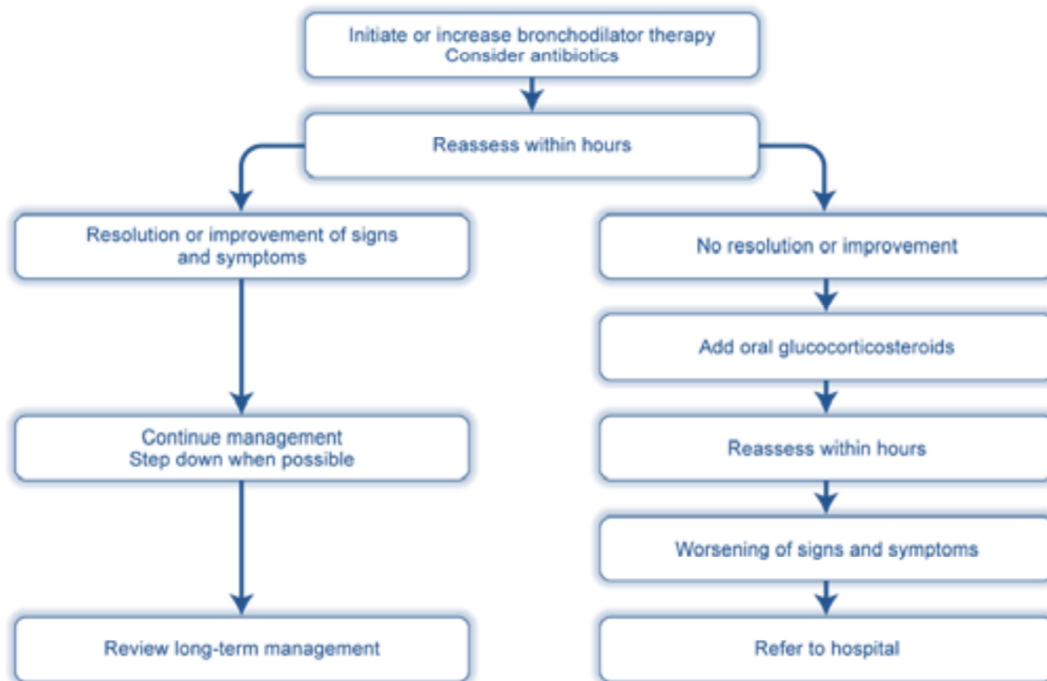
#### 1.1.6. Comment surveiller le traitement ?

##### 1.1.6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Les guides de pratique d'ATS/ERS, de la BAPCOC et de GOLD, proposent à chaque fois un plan clair par étapes pour la prise en charge des exacerbations aiguës de la BPCO.

### Algorithme de GOLD

The exact criteria for home vs. hospital treatment remain uncertain and will vary by health care setting. If it is determined that care can be initiated at home, this algorithm provides a stepwise therapeutic approach.



## Algorithmes d'ATS/ERS

### Patient education

- Check inhalation technique
- Consider use of spacer devices

### Bronchodilators

- Short-acting  $\beta_2$ -agonist<sup>#</sup> and/or ipratropium MDI with spacer or hand-held nebuliser as needed [24–26]
- Consider adding long-acting bronchodilator if patient is not using it

### Corticosteroids (the actual dose may vary)

- Prednisone 30–40 mg *per os* q day for 10 days [27–29]
- Consider using an inhaled corticosteroid [30]

### Antibiotics [7, 11, 18, 31–34]

- May be initiated in patients with altered sputum characteristics
- Choice should be based on local bacteria resistance patterns
- Amoxicillin/ampicillin<sup>†</sup>, cephalosporins<sup>##</sup>
- Doxycycline
- Macrolides<sup>‡</sup> [35–37]
- If the patient has failed prior antibiotic therapy consider: Amoxicillin/clavulanate [36]  
Respiratory fluoroquinolones<sup>‡</sup> [18, 38, 39]
- Cefdinir, Cefprozil, Cefuroxime

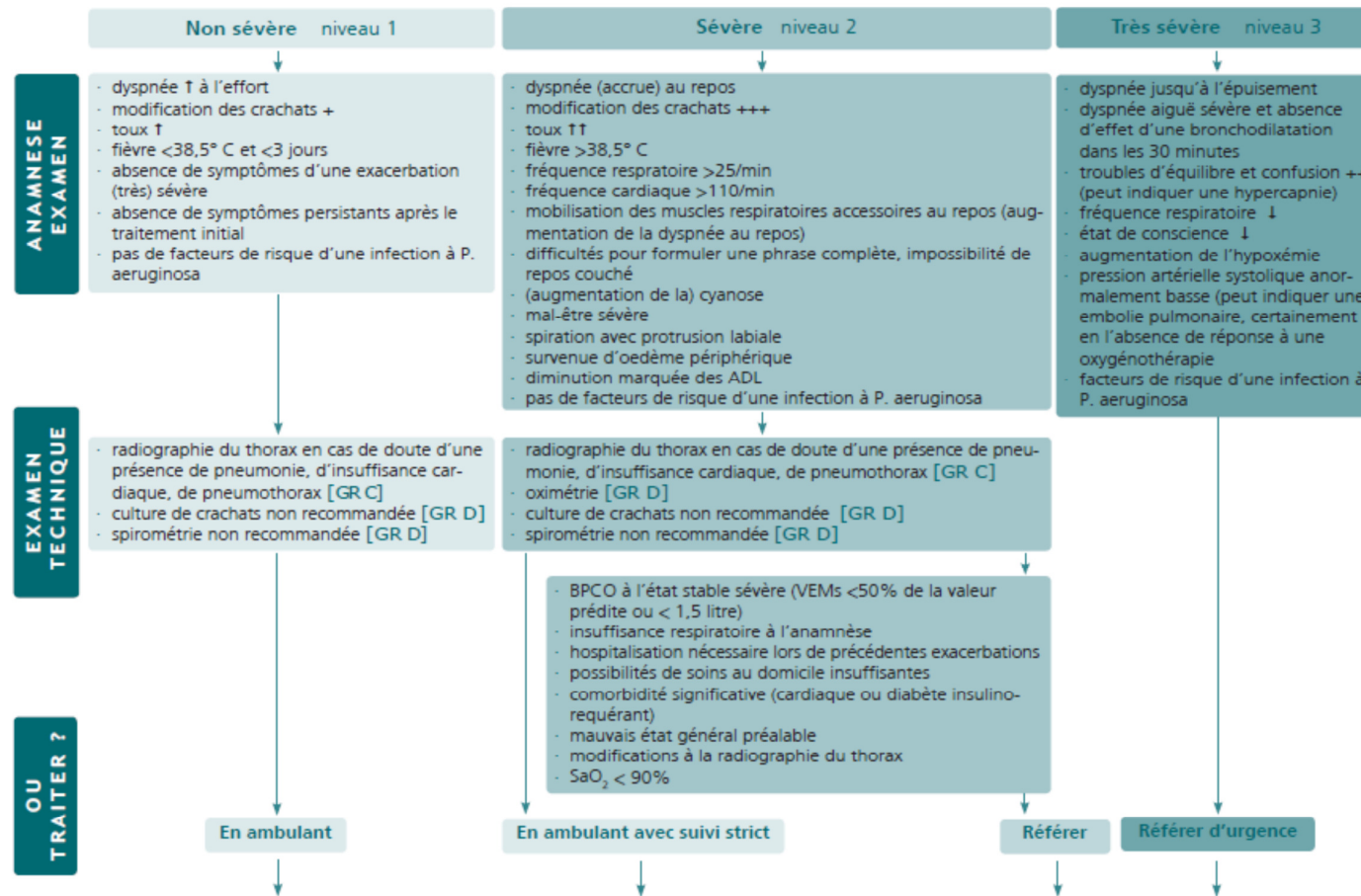
---

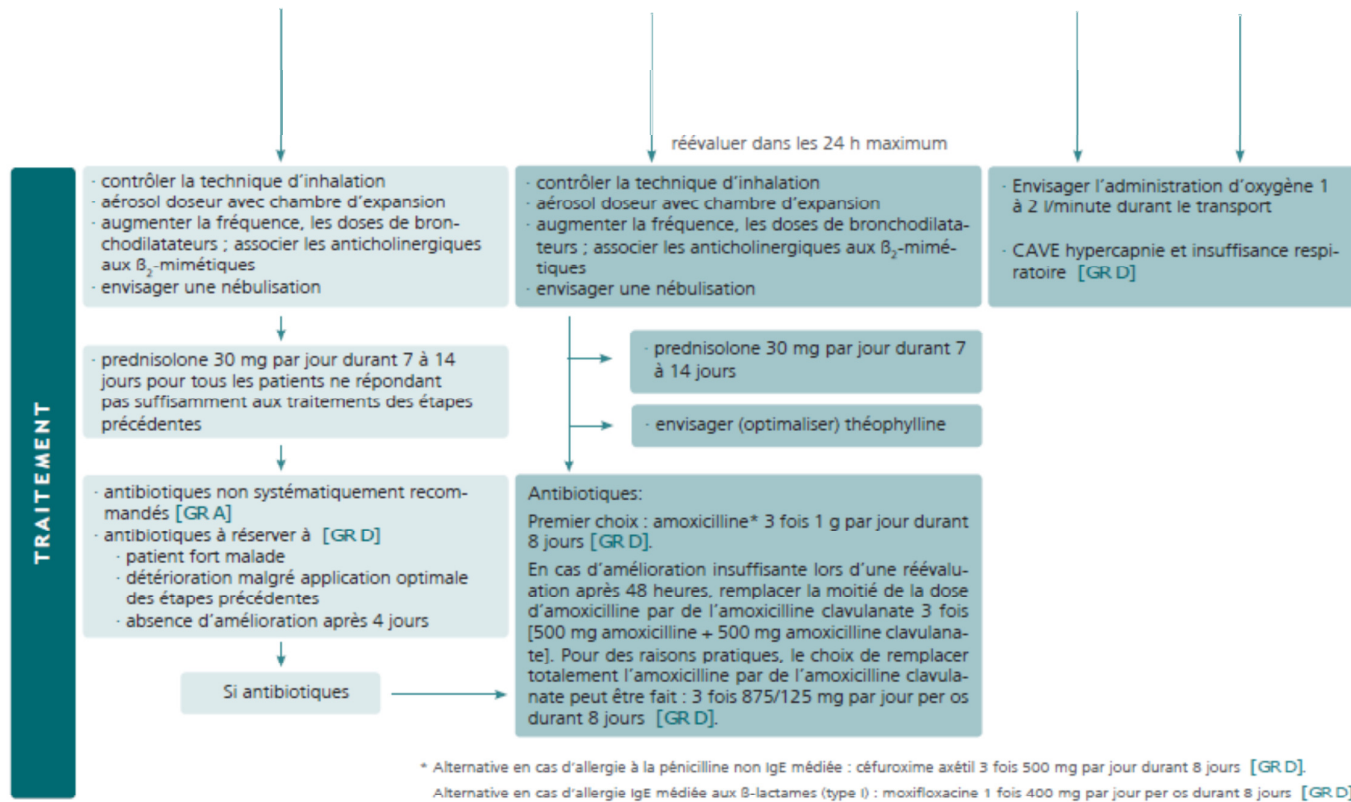
MDI: metered-dose inhaler. <sup>#</sup>: albuterol, salbutamol, terbutaline; <sup>†</sup>: purulence and/or volume; <sup>‡</sup>: depending on local prevalence of bacterial  $\beta$ -lactamases; <sup>§</sup>: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, roxithromycin; <sup>‡</sup>: gatifloxacin, levofloxacin and moxifloxacin; <sup>##</sup>: cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime, Cefdinir.

## Algorithme de BAPCOC

### Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO en pratique ambulatoire

Les exacerbations peuvent être associées à une augmentation de la dyspnée, du volume des crachats, de la purulence des crachats et de la toux.  
Déterminer la sévérité et le contexte du traitement :





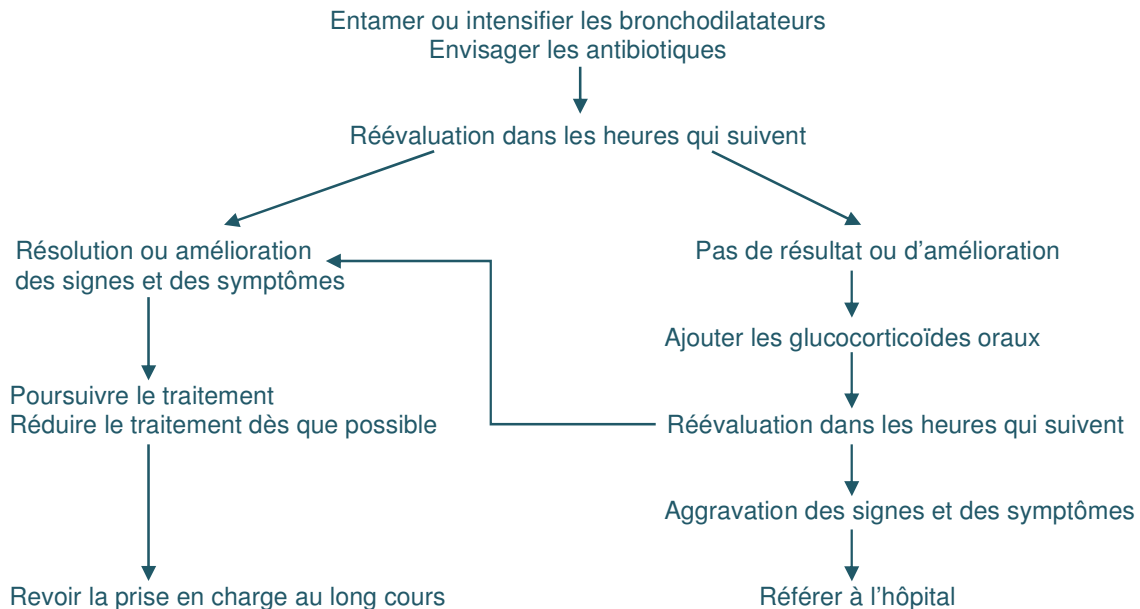
- STRATEGIE ULTERIEURE**
- planifier un suivi adéquat et donner des instructions claires pour l'arrêt de la prednisolone
  - motiver à l'arrêt du tabac
  - optimiser les bronchodilatateurs à courte durée d'action en donnant la préférence aux anticholinergiques [GR A]
  - envisager des bronchodilatateurs à longue durée d'action si au moins deux exacerbations par an [GR D]
  - optimiser la vaccination contre l'influenza [GR A]
  - envisager l'administration de tiotropium [GR A]
  - envisager l'administration de corticostéroïdes inhalés si au moins deux exacerbations par an avec recours nécessaire à des antibiotiques ou des glucocorticoïdes systémiques [GR B].

### 1.1.6.2. Avis de l'expert

L'expert utilise des organigrammes conformément aux guides de pratique de GOLD.

### 1.1.6.3. Conclusion du jury

Le jury opte pour l'organigramme de GOLD (voir ci-dessus).



1. En cas d'exacerbation aiguë de la BPCO, il convient de déterminer si le patient peut être traité en ambulatoire (voir Tableau 8 (point 1.1.1.) : exacerbation très sévère/symptômes d'alarme)
2. Ensuite, on intensifie d'abord le traitement avec les bronchodilatateurs (voir approche médicamenteuse 1.1.2.). Éventuellement, on entame les antibiotiques (voir critères relatifs à l'utilisation des antibiotiques 1.1.3.).
3. Après quelques heures (en fonction de l'intensité de la dyspnée), le patient est à nouveau réévalué.
  - a. En cas d'une bonne réponse, le traitement est maintenu. Lorsque l'état clinique le permet, on réduit à nouveau le traitement. Si nécessaire, le traitement chronique est adapté.
  - b. En cas d'absence de réponse ou si celle-ci est insuffisante, ou encore en cas de dégradation ultérieure de l'état du patient, on entame les corticoïdes oraux (1.1.2.). L'état du patient est à nouveau réévalué après quelques heures.
    - i. En cas de bonne réponse : voir a
    - ii. S'il n'y a toujours pas de réponse ou que l'état du patient se dégrade encore davantage : hospitalisation

## 1.2. Prise en charge des exacerbations sévères : Quels sont les critères permettant de déterminer qu'il s'agit d'une exacerbation sévère et qu'il y a lieu donc de référer le patient à l'hôpital ?

### 1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune revue systématique de la littérature n'a été effectuée pour rechercher la définition d'une « exacerbation sévère ».

On retrouve une définition de l'exacerbation sévère dans le texte de la BAPCOC :

**Tableau 13: Evaluation de la sévérité [GR D] (BAPCOC)**

Certaines exacerbations ne sont pas sévères et généralement autolimitantes. D'autres sont sévères, peuvent conduire à une hospitalisation et sont associées à une mortalité plus élevée. En pratique ambulatoire, il n'y a pas d'instrument clinique validé pour faire la distinction entre une exacerbation sévère et une exacerbation non sévère.

#### Gradations pour l'aggravation ou la modification des symptômes versus phase stable

Exacerbation non sévère	Exacerbation sévère	Exacerbation très sévère / symptômes d'alarme
Présence de symptômes d'une exacerbation aiguë (très) sévère <ul style="list-style-type: none"> <li>dyspnée ↑ à l'effort</li> <li>modification des crachats +</li> <li>toux ↑</li> <li>fièvre &lt;38,5° C et &lt;3 jours</li> <li>absence de symptômes persistants après le traitement initial</li> <li>pas de facteurs de risque d'une infection à <i>P. aeruginosa</i>*</li> </ul>	Absence de symptômes d'alarme <ul style="list-style-type: none"> <li>dyspnée (accrue) au repos</li> <li>modification des crachats +++</li> <li>toux ↑↑</li> <li>fièvre &gt;38,5° C</li> <li>fréquence respiratoire &gt; 25/min</li> <li>fréquence cardiaque &gt;110/min</li> <li>mobilisation (accrue) des muscles respiratoires accéssoires au repos (augmentation de la dyspnée au repos)</li> <li>difficultés pour formuler une phrase complète, impossibilité de repos couché</li> <li>(augmentation de la) cyanose</li> <li>mal-être sévère</li> <li>survenue de protrusion labiale</li> <li>survenue d'œdème périphérique</li> <li>diminution marquée des ADL</li> <li>pas de facteurs de risque d'une infection à <i>P. aeruginosa</i>*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dyspnée jusqu'à l'épuisement</li> <li>dyspnée aiguë sévère et absence d'effet d'une bronchodilatation dans les 30 minutes</li> <li>troubles d'équilibre et confusion++ (peut indiquer la présence d'une hypercapnie)</li> <li>fréquence respiratoire ↓</li> <li>état de conscience ↓</li> <li>augmentation de l'hypoxémie</li> <li>pression artérielle systolique anormalement basse (peut indiquer la présence d'une embolie pulmonaire, certainement en l'absence de réponse à une oxygénothérapie)</li> <li>facteurs de risque d'une infection à <i>P. aeruginosa</i>*</li> </ul>

\* Facteurs de risque d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* (GOLD 2007)

- hospitalisation récente
- recours fréquent à des antibiotiques (4 cures par an)
- BPCO très sévère: stade IV (GOLD 2007) en phase stable
- *P. aeruginosa* isolé lors de précédentes exacerbations ou colonisation en phase stable.

Cette définition ne tient pas compte de paramètres objectifs et laisse un certain degré de liberté dans l'interprétation.

En moyenne un patient BPCO a entre une et deux exacerbations par an avec, dans 12 à 26% des cas, échec de la prise en charge en ambulatoire (ERS 2010).

En cas d'hospitalisation, le risque de décès est de 10 à 14% (ERS 2010).

## 1.2.2. Avis des experts

### 1.2.2.1. Commentaires du Prof Marc Decramer

Une exacerbation sévère est décrite comme une période avec augmentation de toux, de dyspnée et de production de sputum pouvant devenir purulent, d'une durée d'au moins 48 heures et nécessitant une hospitalisation.

### 1.2.2.2. Commentaires du Dr Guy Hollaert

On peut déterminer 3 degrés de sévérité en partant des critères d'Anthonisen (Anthonisen 1987) :

- Augmentation de la dyspnée
- Changement du volume de l'expectoration
- Changement d'aspect de l'expectoration devenant purulente

**Tableau 14 : critères d'Anthonisen**

Degré de l'exacerbation (nombre de symptômes)	Caractéristiques
Légère (1 des 3 présent)	Les symptômes peuvent être contrôlés par une intensification du traitement de base
Modérée (2 des 3 symptômes)	Les symptômes nécessitent l'utilisation de corticoïdes et ou d'antibiotiques
Sévère (les 3 symptômes)	Les symptômes nécessitent une évaluation à l'hôpital / service des urgences / soins intensifs

Il existe des facteurs à considérer permettant de décider quand on peut traiter à domicile ou s'il faut hospitaliser (NICE 2010).

**Tableau 15 : Facteurs déterminants hospitalisation ou le traitement à domicile**

Facteurs.	Traitement à domicile	Hospitalisation
Possibilités de prise en charge au domicile	Oui	Non
Dyspnée	Léger	Sévère
Etat général	Bon	Mauvais/détérioré
Niveau d'activité	Bon	Mauvais/confiné au lit
Cyanose	Non	Oui
Aggravation des œdèmes périphériques	Non	Oui
Etat de conscience	Normal	Altéré
Déjà sous oxygène en continu	Non	Oui
Environnement social	Bon	Vit seul / peu d'aide
Confusion aiguë	Non	Oui
Apparition brutale des symptômes	Non	Oui
Comorbidités importantes (cardiaque, diabète type 1)	Non	Oui
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub> < 90%	Non	Oui
Modification radiographie du thorax	Non	Présente
Ph artériel	≥ 7,25	< 7,25
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	≥ 60 mmHg	< 60 mmHg

Dans le cas de patients en fin de vie et en soins continus à domicile, le transfert en hospitalier ne sera pas réalisé.



### 1.2.2.3. Commentaires du Dr Björn Dieriks

Il est recommandé de soigner une exacerbation de la BPCO à domicile, autant que faire se peut. En l'absence de symptômes d'alarme, afin de prendre la décision d'une hospitalisation, on peut utiliser l'organigramme de GOLD, tel que mentionné au 1.1.6.2. et 1.1.6.3.

Les principaux facteurs de risque pour un échec du traitement ambulatoire en cas d'exacerbation sont (ERS 2010):

- Une maladie cardiovasculaire concomitante
- Une augmentation du nombre de visites chez le médecin traitant pour des symptômes respiratoires (>3/an)
- Une augmentation du nombre d'exacerbations (>3/an)
- Une augmentation de la dyspnée de base
- Une baisse importante du VEMS (VEMS <35% de la prévision)
- L'utilisation d'oxygène à domicile
- Un traitement antibiotique inadéquat

Il existe des paramètres pour l'évaluation de la sévérité des exacerbations de la BPCO (critères de GOLD).

**Tableau 16 : paramètres pour l'évaluation de la sévérité des exacerbations de la BPCO**

Antécédents médicaux	Signes de la sévérité
<ul style="list-style-type: none"><li>• Baisse du VEMS</li><li>• Durée, aggravation ou apparition de nouveaux symptômes</li><li>• Nombre d'épisodes antérieurs (exacerbations/hospitalisations)</li><li>• Co-morbidité</li><li>• Traitement actuel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mobilisation des muscles respiratoires accessoires</li><li>• Mouvements paradoxaux de la paroi thoracique</li><li>• Aggravation ou nouvelle apparition d'une cyanose centrale</li><li>• Développement de l'œdème périphérique</li><li>• Instabilité hémodynamique</li><li>• Signes d'insuffisance cardiaque droite</li><li>• Baisse de la vigilance</li><li>• <math>P_aO_2 &lt; 60 \text{ mmHg}</math> et/ou <math>S_aO_2 &lt; 90\%</math> (hypercapnie?)</li></ul>

D'autres raisons qui motivent la référence sont : une arythmie récemment diagnostiquée, un diagnostic incertain, un patient âgé, aide/encadrement à domicile insuffisant, hypercapnie connue, oxygénothérapie chronique et activité générale mauvaise/en régression.

### 1.2.3. Conclusions du Jury

Tenant compte du risque de décès associé aux exacerbations sévères, il est important de connaître les facteurs à considérer permettant de décider quand on peut traiter à domicile ou s'il faut hospitaliser.

Les divers guides de pratique (GOLD, NICE, BAPCOC) mentionnent des critères et facteurs de risque similaires pour l'hospitalisation. Le jury opte pour les critères tels que repris dans les guides de pratique de la BAPCOC car ils sont exhaustifs et clairs :

Indications pour une hospitalisation en cas d'exacerbation aiguë de la BPCO:

- Lorsque l'épuisement entraîne un ralentissement de la fréquence respiratoire, une baisse de la vigilance, une confusion aiguë ou une apathie plus importante du patient ;
- En cas de dyspnée sévère aiguë et lorsque la bronchodilatation maximale reste sans effet (voir tableau 13 à la page 51) dans la demi-heure ;
- En cas d'exacerbation sévère et d'une des situations suivantes :
  - BPCO sous-jacente sévère (VEMS < 50% de la prédiction ou < 1,5 litre)

- Antécédents d'insuffisance respiratoire
- Exacerbations antérieures ayant exigé une hospitalisation
- Possibilités de soins à domicile insuffisantes
- Mauvaise condition générale préexistante
- Importante comorbidité (pathologie cardiaque et diabète sucré insulino-dépendant)
- Modifications de la radiographie du thorax
- Pression artérielle systolique anormalement basse (peut indiquer la présence d'une embolie pulmonaire) (GOLD 2007)
- $S_aO_2 < 90\%$  (NICE 2004).

Nous considérons comme principaux facteurs de risque le nombre d'exacerbations ainsi que la sévérité de la BPCO.

## 2. Traitement chronique

### 2.1. Quels sont les différents stades de BPCO (GOLD) ? Comment poser le diagnostic de BPCO ? Importance de la spirométrie?

#### 2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le diagnostic de la BPCO ne peut pas être posé sans une spirométrie de bonne qualité (Niveau de preuve A1). Face à un indice de Tiffeneau < 70% après l'administration de  $\beta_2$ -mimétiques inhalés, il convient d'envisager sérieusement un diagnostic de BPCO. Toutefois, en l'absence de symptômes cliniques et/ou s'il s'agit de patients plus âgés dont le VEMS > 80% de la valeur prédite (GOLD I), il convient d'être prudent par rapport à un diagnostic qui serait un faux-positif. Le guide de pratique antérieur de GOLD distingue quatre stades dans la BPCO, chaque stade étant fonction du degré d'obstruction des voies respiratoires. Il est important de comprendre que les critères de GOLD ne sont en corrélation qu'avec l'impact fonctionnel et la qualité de vie (Niveau de preuve A1).

Le dépistage intentionnel reste toujours controversé. D'une part, outre le sevrage tabagique, on ne dispose pour l'heure pas d'un traitement qui influe sur le cours naturel de la BPCO. D'autre part, chaque fumeur, indépendamment du fait qu'il soit ou pas atteint d'une BPCO, doit arrêter de fumer. S'agissant de l'impact de la confrontation du fumeur ou du patient atteint de la BPCO avec les résultats de la spirométrie, il n'existe pas de consensus.

A propos de la fréquence des spirométries, les données sont contradictoires (norme du NHG, guide de pratique de GOLD).

**Tableau 17 : Classification spirométrique de la sévérité de la BPCO sur la base du VEMS après bronchodilatation (GOLD 2010)**

Stade I	Légère	VEMS/CVF < 0,70 VEMS $\geq$ 80% de la valeur prédite
Stade II	Modérée	VEMS/CVF < 0,70 50% $\leq$ VEMS < 80% de la valeur prédite
Stade III	Sévère	VEMS/CVF < 0,70 30% $\leq$ VEMS < 50% de la valeur prédite
Stade IV	Très sévère	VEMS/CVF < 0,70 VEMS < 30% de la valeur prédite du VEMS < 50% de la valeur prédite Avec insuffisance respiratoire chronique

#### 2.1.2. Avis de l'expert

Il existe un certain consensus à propos du 'case-finding' (identification des cas) au sein des groupes à haut risque présentant des troubles (par exemple, une toux et/ou une dyspnée chez un fumeur exerçant une profession à risque > 40 ans) (Avis d'expert).

A condition d'avoir suivi une formation solide, la spirométrie peut aussi être utilisée en première ligne depuis 2007. On en observe néanmoins une importante sous-utilisation.

S'agissant de la place de la spirométrie dans le suivi des patients atteints de la BPCO, de l'avis du pneumologue, il semble qu'une spirométrie tous les trois ans - comme le préconise la norme néerlandaise du NHG et à laquelle il est fait référence par le médecin traitant-expert - c'est manifestement trop peu, a fortiori parce que la dégradation la plus importante de la fonction pulmonaire se produit aux stades précoces.

### 2.1.3. Conclusion du jury

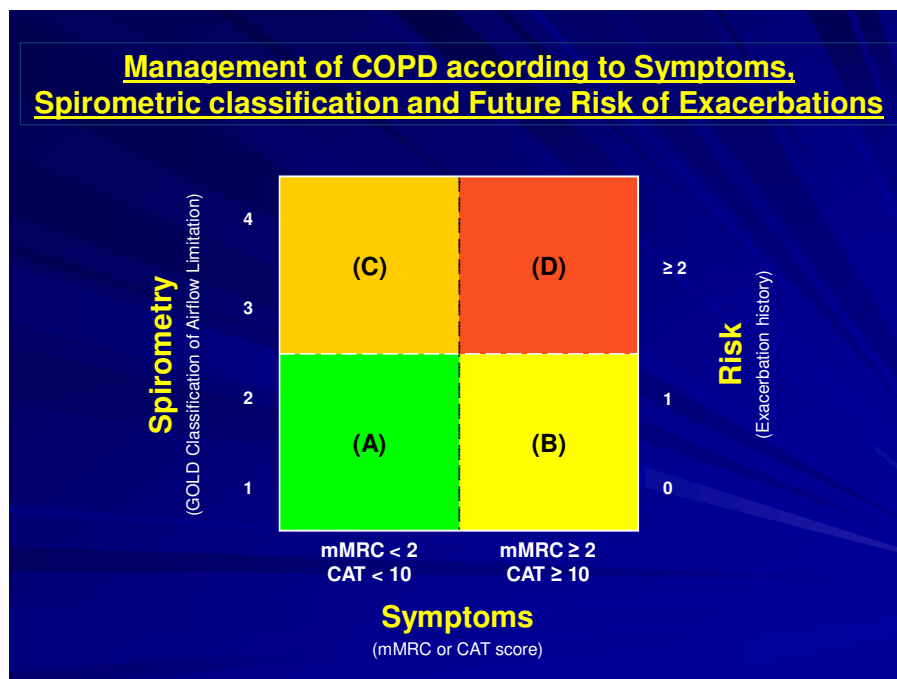
Le jury confirme que la spirométrie en association avec les données cliniques constitue la seule manière de poser le diagnostic de la BPCO. Le débit expiratoire de pointe ne constitue pas une option de rechange.

Le sous-diagnostic de la BPCO reste un problème dans les groupes à risque symptomatiques. Malgré le fait que, pour le médecin traitant, un numéro de nomenclature ait été publié en 2007 pour la spirométrie et qu'une spirométrie de qualité soit possible en première ligne, son utilisation reste limitée. A cet égard, les seuils ne sont pas suffisamment précis. Il est essentiel de laisser accessible en permanence la possibilité de référer au pneumologue ou à un laboratoire « ouvert » de fonction pulmonaire spécialisé.

A propos de la place de la spirométrie dans le suivi des patients souffrant de la BPCO, nous ne disposons pas de données scientifiques. Le panel des experts recommande pour l'instant une spirométrie annuelle, éventuellement avec une évaluation intermédiaire six mois après le premier diagnostic\*. Par ailleurs, on préconise aussi une évaluation intermédiaire de l'évolution des symptômes. Le jury conseille d'actualiser en permanence ces recommandations en fonction des preuves scientifiques existantes et des modifications apportées aux critères de GOLD (voir figure 8).

\*Cette première évaluation peut également s'avérer importante pour confirmer le diagnostic : un changement conséquent du VEMS fera encore penser à de l'asthme, tandis qu'une fonction pulmonaire stable sur une période de 6 mois confirme le diagnostic de BPCO

Figure 8 : GOLD 2011



mMRC : Modified Medical Research Council Dyspnea Scale  
CAT : COPD Assessment Test

**Explication de la Figure 8 :** Par rapport à l'ancienne approche qui n'utilise que le VEMS en tant qu'étalon de mesure de la sévérité de la BPCO, cette nouvelle approche accorde davantage d'attention à l'impact sur le patient. Les nouveaux critères intègrent aussi bien les symptômes que les valeurs relatives à la fonction pulmonaire et/ou le risque d'exacerbation. On juge d'abord du degré des symptômes, en fonction duquel les patients ayant un score mMRC  $\geq$  2 ou un score CAT  $\geq$  + 10 seront inclus dans les groupes B ou D (symptômes importants). Ensuite, on procède à une évaluation du risque sur la base du VEMS ou du nombre d'exacerbations au cours de la dernière année, puis l'on

reporte le risque d'exacerbations sur l'indice spirométrique, puisque l'on sait d'une fréquence supérieure des exacerbations est associée à une dégradation accélérée de la fonction pulmonaire de même qu'à un déclin plus rapide de l'état de santé.

Les nouveaux critères de GOLD définissent dès lors quatre groupes dans la BPCO

**Groupe A. LOW RISK LESS SYMPTOMS** (faible risque, moins de symptômes). Typiquement GOLD I ou II et/ou 0-1 exacerbations par an avec un score mMRC < 2 of CAT <10.

**Groupe B. LOW RISK MORE SYMPTOMS** (faible risque, davantage de symptômes). Typiquement GOLD I ou II et/ou 0-1 exacerbations par an avec un score mMRC ≥ 2 ou un score CAT ≥ 10.

**Groupe C. HIGH RISK LESS SYMPTOMS** (risque élevé, moins de symptômes). Typiquement GOLD III ou IV et/ou ≥ 2 exacerbations par an avec un score mMRC < 2 ou un score CAT <10.

**Groupe D. HIGH RISK HIGH SYMPTOMS** (risque élevé, beaucoup de symptômes). Typiquement GOLD III ou IV et/ou ≥ 2 exacerbations par an avec un score mMRC ≥ 2 ou un score CAT ≥ 10.

**Figure 9 : CAT ou COPD assessment test (Jones 2009)**

(heureuse)		SCORE					
Je ne tousse jamais	0 1 2 3 4 5	Je tousse tout le temps					
Je n'ai pas du tout de glaire (mucus) dans les poumons	0 1 2 3 4 5	J'ai la poitrine très encombrée de glaire (mucus)					
Je n'ai pas du tout la poitrine serrée	0 1 2 3 4 5	J'ai la poitrine très serrée					
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essouffé(e)	0 1 2 3 4 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essouffé(e)					
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	0 1 2 3 4 5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi					
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	0 1 2 3 4 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires					
Je dors bien	0 1 2 3 4 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires					
Je suis plein(e) d'énergie	0 1 2 3 4 5	Je n'ai pas d'énergie du tout					
			<b>SCORE TOTAL</b>				

**2.2. Quelle est la place des médicaments en cas de traitement chronique (bêtamimétiques (à courte, longue et ultra longue durée d'action), corticostéroïdes inhalés, associations fixes en aérosols, anticholinergiques, dérivés de la xanthine, associations, mucolytiques, antileucotriènes, corticostéroïdes oraux, antibiotiques)?**

- efficacité (comparative) • efficience • dose • forme • durée du traitement
- sécurité

**2.2.1. Introduction**

**2.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

Le guide de pratique le plus accepté et le plus utilisé est celui de GOLD. Le but du traitement de la BPCO est double : la réduction des symptômes (dyspnée, tolérance à l'effort et état de santé général) et la diminution du risque (dégradation de la fonction pulmonaire, baisse du nombre d'exacerbations et abaissement de la mortalité). Le traitement est *cumulatif* en fonction de la sévérité de la maladie. Un traitement régulier doit être maintenu au même niveau *pendant une longue période*. Un *monitoring* étroit est exigé afin de garantir que l'objectif spécifique du traitement soit atteint sans effets indésirables inacceptables. L'approche thérapeutique exige un recours aux moyens pharmacologiques et non pharmacologiques (GOLD). Le sevrage tabagique et la vaccination annuelle contre la grippe sont incontestablement cruciaux. Les bronchodilatateurs constituent le pilier de la prise en charge de la BPCO, et font office de traitement d'entretien à partir du stade II de GOLD. En cas d'exacerbations à répétition, les corticostéroïdes inhalés sont recommandés. La réhabilitation pulmonaire a un effet bénéfique à tous les stades GOLD, en particulier chez les sujets atteints de limitations fonctionnelles.

**Tableau 18 : objectifs thérapeutique dans la BPCO**

Objectifs du traitement	Mesures des résultats utilisées
Soulagement des symptômes	Dyspnée, fatigue, mMRC, CAT, QOL*, SGRQ**, CRDQ***
Prévenir toute dégradation de l'état de la maladie	Paramètres de la fonction pulmonaire, CAT, SGRQ
Rehausser le niveau de tolérance	Distance de course, tolérance à l'effort, mMRC, CAT
Améliorer l'état de santé	CAT, SGRQ
Prévenir et traiter les complications	Effets indésirables, morbidité
Prévenir et traiter les exacerbations	Fréquence des exacerbations
Réduire la mortalité	Mortalité

\*Quality Of Life, \*\*Saint George Respiratory Questionnaire, \*\*\*Chronic Respiratory Disease Questionnaire

La plupart des études ont démontrées que le traitement médicamenteux courant ne peut pas enrayer la dégénérescence de la fonction pulmonaire, typique pour la BPCO. (Anthonisen 1994, Burge 2000, Pauwels 1999, Vestbo 1999, Monninkhof 2003, Gallefoss 2004) (Evidence A). C'est pour ça que le traitement cherche plutôt à réduire les symptômes et / ou les complications.

Il y a par contre une évidence restreinte comme quoi l'emploi régulier de bronchodilatateurs à longue durée d'action, de corticostéroïdes inhalés et d'associations de ceux-ci pourrait ralentir le déclin de la fonction pulmonaire (Celli 2008) (Evidence B).

**Tableau 19 : Aperçu des stratégies en matière de traitement pharmacologique de la BPCO (GOLD)**

Traitement pharmacologique de la BPCO stable * (GOLD 2011)			
	Premier choix	Deuxième choix	Option de rechange**
A	anticholinergique DAC prn <i>ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAC prn	anticholinergique DAL <i>ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAL <i>ou</i> anticholinergique DAC et $\beta_2$ -mimétique DAC	théophylline
B	anticholinergique DAL <i>ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAL	anticholinergique DAL <i>et</i> $\beta_2$ -mimétique DAL	anticholinergique DAC <i>et/ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAC
C	CSI et anticholinergique DAL <i>ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAL	anticholinergique DAL <i>et</i> $\beta_2$ -mimétique DAL	Inhibiteur de la PDE-4  anticholinergique DAC <i>et/ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAC  théophylline
D	CSI et anticholinergique DAL <i>ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAL	CSI et anticholinergique DAL <i>ou</i> CSI et anticholinergique DAL <i>et</i> $\beta_2$ -mimétique DAL <i>ou</i> CSI et $\beta_2$ -mimétique et Inhibi- tueur de la PDE-4 <i>ou</i> anticholinergique DAL et $\beta_2$ -mimétique DAL <i>ou</i> anticholinergique DAL et Inhibiteur de la PDE-4	Carbocystéine  anticholinergique DAC <i>et/ou</i> $\beta_2$ -mimétique DAC  théophylline

\*Dans chaque case, les médicaments sont repris par ordre alphabétique et donc pas nécessairement par ordre de préférence

\*\*Dans cette colonne, les médicaments peuvent être utilisés isolément ou en association avec une autre option des colonnes Premier choix et Deuxième choix.

Glossaire :

DAC : durée d'action courte

DAL : durée d'action longue

CSI : corticostéroïdes inhalés

PDE-4 : Phosphodiesterase 4

Prn : au besoin

### 2.2.1.2. Avis de l'expert

Selon l'expert, de plus en plus d'arguments plaident en faveur du traitement pharmacothérapeutique de la BPCO qui aurait malgré tout un effet sur le cours de la maladie, notamment en réduisant la dégradation de la fonction pulmonaire.

### 2.2.1.3. Conclusion du jury

Le guide de pratique GOLD actuel constitue la base du traitement de la BPCO. L'impact de la refonte du guide de pratique GOLD publié à la fin 2011 doit faire l'objet d'un suivi.

## 2.2.2. Analyse des classes de médicaments différents

### 2.2.2.1. Bronchodilatateurs

#### 2.2.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 2.2.2.1.1.1. Efficacité réelle

Les médicaments bronchodilatateurs prennent une place centrale dans le traitement de la BPCO (Higgins 1991, Chrystyn 1988, Gross 1989, Vathenen 1988) (Evidence A). Les bronchodilatateurs améliorent la valeur du VEMS, réduisent l'hyperinflation au repos et pendant un effort (O'Donnell 2006, O'Donnell 2004) et ils augmentent la tolérance à l'effort (Hay 1992, Berger 1988). Ils sont utilisés de manière symptomatique ou dans le traitement d'entretien. Toutes les catégories de bronchodilatateurs n'augmentent la tolérance à l'effort que de façon marginale dans la BPCO, sans qu'il y ait de corrélation claire avec le changement au niveau du VEMS (O'Donnell 2004, Man 2004, Ikeda 1995, Guyatt 1987) (Evidence A) (GOLD). L'effet sur la vidange des poumons devient plus important à mesure que la BPCO évolue. (ATS / ETS: pré-clinique, pas de degré d'évidence) L'usage régulier d'un  $\beta_2$ -mimétique longue durée (Mahler 1999) ou d'un anticholinergique à courte ou longue durée d'action améliore l'état de santé (mesuré à l'aide du SGRQ) (Mahler 1999, Dahl 2001, Vincken 2002, Oostenbrink 2004) (GOLD). S'agissant de l'efficacité, il n'y a pas de critère pour préférer un bronchodilatateur en particulier par rapport aux autres.

Les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée restent les médicaments de choix pour médication de secours (COPDd : recommandation A). Leur effet thérapeutique ne dure pas plus de 4 heures (In chronic obstructive pulmonary disease 1994). Les anticholinergiques à courte durée d'action (ipratropium) ont également leur place en tant que médicament d'urgence dans le traitement chronique de la BPCO (COPDd: recommandation A). Pour certaines catégories de patients, l'ipratropium améliore la fonction pulmonaire (OMS, A1 Liesker 2002; A2 Rennard 2001; A2 Mahler 1999; A2 Dahl 2001).

Les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action sont recommandés en traitement d'entretien (formotérol, salmétérol,) (COPDd: recommandation A). Le formotérol et le salmétérol agissent pendant environ 12 heures, (Ulrik 1995, Dahl 2001, Calverley 2007, Boyd 1997, Cazzola 1995, Rossi 2002, Celli 2008). Ils agissent plus lentement qu'en courte durée d'action, le formotérol ayant une action plus rapide que le salmétérol (Celik 1999) (ATS/ESR). De l'avis de certains, les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action peuvent améliorer l'état de santé général (Jones 1997) de même que les symptômes (Dahl 2001, Jones 1997), réduire le recours aux médicaments d'urgence et prolonger le délai entre les exacerbations (Peach 1981) (ATS/ERS) (OMS : niveau 1; A1) (Wilt 2007, Appleton 2006).

A ce jour, on n'a pas attesté une baisse significative de la mortalité en cas d'utilisation des  $\beta_2$ -mimétiques (OMS Niveau 1; A1) (Wilt 2007)

Les  $\beta_2$ -mimétiques à ultra-longue durée d'action, du type indacatérol, possèdent une efficacité prouvée chez les patients souffrant de BPCO modérée à sévère (Dahl 2010, Donohue 2010, Laforce 2011, Jones 2011). L'efficacité de l'indacatérol siège essentiellement au niveau des paramètres respiratoires (Buhl 2011, Feldman 2010, Magnussen 2010, Kornmann 2011, Korn 2011, Balint 2010). En comparaison avec les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action, l'efficacité s'installe plus rapidement et la durée d'action est plus longue (24 heures au lieu de 12 heures, ce qui représente pour le patient une administration par jour plutôt que deux). En comparaison avec le tiotropium, l'effet est plus rapide. D'après les études cliniques existantes, l'indacatérol est comparable au placebo en terme d'effets indésirables (Hosoe 2011, Bauwens 2009).

L'anticholinergique à longue durée d'action tiotropium est recommandé pour le traitement d'entretien (BPCO: recommandation A; NICE Grade D). Le traitement avec un anticholinergique à durée d'action longue améliore de l'état de santé (Vincken 2002), réduit la fréquence des exacerbations et des hospitalisations (Niewoehner 2005) et augmente l'efficacité du traitement de réhabilitation (Casaburi 2005,



Casaburi 2002) (GOLD; SPLF: niveau modéré de preuve). En termes d'effet, le tiotropium est au moins équivalent aux  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action. Dans un seul essai clinique, l'effet du tiotropium est apparu supérieur à celui du salmétérol (Donohue 2002) (ATS/ERS). Dans cette étude, l'effet supérieur du tiotropium est cependant cliniquement limité et peut être attribuable à une différence au niveau du dispositif utilisé.

#### **2.2.2.1.1.2. Efficience**

Compte tenu du fait que seuls les bronchodilatateurs à longue durée d'action sont recommandés en tant que traitement d'entretien, nous allons cibler notre débat sur l'efficience des bronchodilatateurs à longue durée d'action.

Les  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action : diverses évaluations économiques montrent que le salmétérol est rentable par comparaison avec un placebo chez les patients souffrant de BPCO légère à modérée (Nowak 2005, Starkie 2008, D'Souza 2006; Earnshaw 2009). Le rapport coût-efficacité est le résultat de la diminution du nombre des exacerbations et des journées d'hospitalisation, de l'amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie avec salmétérol par comparaison avec le placebo. S'agissant du formotérol et de l'indacatérol, on dispose de moins de données.

Les anticholinergiques à longue durée d'action : des études internationales attestent du fait que le tiotropium est plus efficace que les autres monothérapies et que cela va de pair avec des coûts inférieurs en termes d'hospitalisation et d'autres soins de santé. S'agissant du coût des médicaments, le tiotropium est soit plus efficace et meilleur marché que les traitements alternatifs, soit d'un bon rapport coût-efficacité pour les patients souffrant de BPCO modérée à sévère (Mauskopf 2010, Zaniolo 2010, Gani 2010, Lee 2006). Le rapport coût-efficacité favorable est particulièrement marqué dans la comparaison tiotropium versus ipratropium (D'Souza 2006). Il existe une certaine incertitude concernant le rapport coût-efficacité du tiotropium comparé au salmétérol à cause de la différence minime des coûts et du nombre de QALYs (Quality-Adjusted Life Year) entre ces traitements (Neyt 2010). Le rapport coût-efficacité du tiotropium par comparaison avec le salmétérol serait tributaire de l'observance thérapeutique chez les patients souffrant de BPCO modérée (Naik 2010). Par ailleurs, le rapport coût-efficacité du tiotropium est principalement influencé par la composition de la population de patients étudiés, en termes de sévérité de la BPCO, de fréquence des exacerbations et de coût des hospitalisations découlant de ces exacerbations (Rice 2007). Vu que ces paramètres sont différents d'un pays à l'autre, une évaluation économique belge du tiotropium est nécessaire.

Cette évaluation économique récente belge du tiotropium (Neyt 2010) conclut qu'au niveau des issues cliniques pertinentes, le tiotropium n'est pas supérieur au salmétérol. Compte tenu de son surcoût actuel, cette molécule ne présente dès lors aucun avantage par rapport aux LABA ( $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action longue).

[https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20091027320\\_0\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027320_0_0.pdf)

#### **2.2.2.1.2. Avis de l'expert**

Au stade I de GOLD, les  $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action courte ou les anticholinergiques à durée d'action courte sont recommandés en tant que traitement médicamenteux d'urgence.

A partir du Stade II de GOLD, les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action ou les anticholinergiques à longue durée d'action sont recommandés.

Les guides de pratique considèrent que le tiotropium et les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action sont comparables s'agissant de leur efficacité. A ce propos, l'expert formule les remarques suivantes :

Selon l'expert, les  $\beta_2$ -mimétiques peuvent accroître sensiblement la tolérance à l'effort sans lien direct avec le VEMS. En outre, contrairement à ce que l'on prétend dans la revue de la littérature (effectuée en préparation de cette réunion de consensus), il existe des arguments selon lesquels les bronchodilatateurs peuvent freiner la dégradation de la fonction pulmonaire. Dans l'étude TORCH (Calverley 2007), aucune réduction de la mortalité n'a été mise en évidence en cas de traitement avec une association de salmétérol et de fluticasone par comparaison avec un placebo, ou avec les deux molécules en monothérapie. En revanche, pour l'association, on a effectivement constaté une tendance à un effet positif sur la mortalité par comparaison avec le groupe-placebo.

S'agissant d'indacatérol, les résultats actuels (à court terme) montrent des résultats comparables en termes d'efficacité avec les LABA.

Le salmétérol et le tiotropium possèdent une efficacité thérapeutique comparative (symptômes et utilisation des "rescue medication"). La qualité de vie, la tolérance à l'effort et le nombre d'exacerbations évoluent de manière similaire avec le tiotropium et les LABA. Une littérature plus récente accorde une certaine supériorité au tiotropium par rapport aux LABA s'agissant : 1) de la diminution des exacerbations; 2) de la tolérance à l'effort; 3) de la déperdition annuelle de la fonction pulmonaire. On observe légèrement moins d'hospitalisations avec les anticholinergiques qu'avec les LABA.

Les infections urinaires et la sécheresse buccale sont plus fréquentes avec le tiotropium par rapport au salmétérol ou à l'ipratropium. Le mode d'administration actuel du tiotropium n'entraîne pas de mortalité cardiovasculaire accrue dans la population à faible risque.

L'expert se rallie au constat de l'étude de la littérature dans laquelle on compare les associations médicamenteuses aux bronchodilatateurs en monothérapie qui obtiennent un score très faible à modéré s'agissant du niveau de preuve. Il insiste néanmoins sur le fait qu'un LABA + un LAMA (Long Acting Muscarine Antagonist) induit un effet supérieur sur la fonction pulmonaire par rapport à la monothérapie.

En règle générale, il existe à terme un besoin en études de grande envergure sur les critères de référence cliniquement pertinents.

#### **2.2.2.1.3. Conclusion du jury**

Aucun guide de pratique et aucune étude ne montrent, en termes d'efficacité, un avantage manifeste d'un bronchodilatateur en particulier. Une étude belge a montré un avantage au niveau de l'efficacité des LABA par rapport au tiotropium plus onéreux.

Compte tenu du fait que Spiriva® est en fin de compte plus cher que les LABA, les pouvoirs publics ont décidé récemment de soumettre le remboursement pour ce produit à une approbation préalable de la part du médecin conseil.

Il est important de faire remarquer que les preuves pour l'indacatérol sont plus limitées que pour un traitement qui existe depuis longtemps, à savoir le salmétérol et d'autres molécules. Avec l'indacatérol – tout comme avec les autres LABA et SABA – la prudence est de rigueur dans le cas où le patient souffre d'un asthme sous-jacent.

En règle générale, il existe un besoin en études de longue durée ciblées sur les issues cliniques tangibles (par exemple, l'incidence des exacerbations, les hospitalisations), mesurées sur une population suffisamment importante et représentative pour la pratique quotidienne.

#### **2.2.2.2. Corticoïdes inhalés**

##### **2.2.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

L'effet des corticostéroïdes est plus restreint dans le cadre de la BPCO comparé à l'asthme. Les corticoïdes inhalés ne réduisent pas la mortalité associée à BPCO (OMS: A1; SPLF, niveau élevé de preuve) (Wilt 2007, Yang 2007, Sin 2005, Calverley 2007). De données provenant d'études cliniques montrent une légère augmentation du VEMS et une légère diminution de la réactivité pulmonaire chez les BPCO stables (Burge 2000, Pauwels 1999, Lung Health Study Research Group 2000) (ATS/ERS). À long terme, la dégradation du VEMS ne diminue pas avec l'utilisation des corticostéroïdes inhalés, et ce quel que soit le stade de la BPCO (Burge 2000, Pauwels 1999, Vestbo 1999, Lung Health Study Research Group 2000, Senderovitz 1999, Rice 2000) (ATS/ERS; COPDd; OMS: A1; GOLD: niveau de preuve A; SPLF: faible niveau de preuve) (Burge 2000, Yang 2007, Highland 2003, Soriano 2007, Celli 2008, Sutherland 2003). La plus importante utilité des corticoïdes inhalés réside dans la diminution du nombre d'exacerbations chez les patients avec un stade GOLD II, III, IV et deux exacerbations ou plus par an. (ATS/ERS; COPDd: niveau de preuve B; GOLD: niveau de preuve A) (Burge 2000,

Celli 2008, Jones 1997, Szafranski 2003, Mahler 2002, Calverley 2003a). Selon l'OMS, le NNT est égal à 12 (Alsaedi 2002, Gartlehner 2006, Yang 2007) (A1). Le SPLF adopte un point de vue modéré (faible niveau de preuve) (Aaron 2008, Suissa 2008, Vogelmeier 2010, Sobieraj 2008).

S'agissant de la sécurité des corticostéroïdes inhalés, il convient de tenir compte d'une survenue potentiellement plus fréquente de pneumonie, sans qu'il y ait pour autant de hausse de la mortalité (Calverley 2007, Drummond 2008, Singh 2009) (GOLD) (NICE niveau de recommandation A) (OMS: A1) (Yang 2007, Highland 2003) (SPLF: niveau élevé de preuve) (Calverley 2007, Ernst 2007, Wedzicha 2008). (Sin 2009, Singh 2010). La fréquence augmentée de la pneumonie chez les patients souffrant de la BPCO risque potentiellement d'aller de pair avec des exacerbations symptomatiques de longue durée (Calverley 2011). A ce jour, ce risque accru de pneumonie n'a pas été constaté pour le budésonide (Sin 2009). Il n'y a pas d'évidence que des effets secondaires, notamment l'ostéoporose, des problèmes musculaires périphériques et la cataracte, apparaîtraient pour les corticoïdes inhalés (ATS/ERS; COPDd; GOLD; SPFL). Des effets locaux peuvent se manifester, tels que la candidose orale et l'irritation des cordes vocales, qui peuvent donner lieu à une voix rauque (SPLF: degré d'évidence fort).

### **Efficience**

Par comparaison avec un placebo, les corticostéroïdes inhalés réduisent le risque d'exacerbations chez les patients souffrant de BPCO modérée à sévère et sont sans doute rentables (évaluation économique américaine) (Akazawa 2008a, Akazawa 2008b). Pour la fluticasone, on dispose de l'essentiel des données. (Nowak 2005, Starkie 2008, D'Souza 2006, Highland 2004, van der Palen 2006). Le coût-efficacité découle de la diminution du nombre et de la gravité des exacerbations, ce qui réduit les coûts surtout à cause des séjours à l'hôpital évités (Highland 2004). Le coût-efficacité de la fluticasone augmente avec la gravité de la BPCO (Starkie 200, D'Souza 2006).

#### **2.2.2.2. Avis de l'expert**

A partir du stade III de GOLD, les corticostéroïdes inhalés doivent être associés dans les cas où le patient fait des exacerbations fréquentes. Le traitement qui associe un bronchodilatateur à un corticoïde inhalé améliore la fonction pulmonaire. L'effet sur les exacerbations est fonction de l'état respiratoire: plus celui-ci est mauvais, plus la différence sera grande. Les LABA ou les LAMA associés aux corticostéroïdes inhalés ont un effet plus favorable sur les exacerbations et les hospitalisations que la monothérapie.

#### **2.2.2.3. Conclusion du jury**

Dans le nouveau guide de pratique de GOLD, les corticoïdes inhalés et les associations avec les bronchodilatateurs de longue durée d'action constituent le premier choix recommandé chez les patients des groupes C et D (voir figure 8 (p. 56) et tableau 19 (p. 59)). Par ailleurs, le jury insiste sur le fait que, dans le cas où l'on n'est pas certain qu'un patient souffre de la BPCO ou d'asthme, il faut éviter à tout prix une monothérapie avec des bêtamimétiques. En cas d'asthme, une monothérapie avec des bêtamimétiques peut en effet entraîner une morbidité et une mortalité accrues (GRADE B, forte recommandation).

#### **2.2.2.3. Corticoïdes oraux**

##### **2.2.2.3.1. Que disent les guides de pratique ?**

Les corticoïdes oraux ne sont pas indiqués pour une BPCO stable à cause de leurs multiples effets secondaires et surtout des myopathies des muscles squelettiques. Les corticoïdes oraux n'ont leur place que dans les exacerbations sévères (ATS/ERS; COPDd: niveau de recommandation A) (Sendrovitz 1999, Rice 2000, Decramer 1994). (Rice 2000, Renkema 1996) (SPLF).

### 2.2.2.3.2. Avis de l'expert

Etant donné qu'il est généralement reconnu que les corticoïdes oraux n'ont une place que dans les exacerbations aiguës, ces médicaments n'ont pas été évoqués par l'expert.

### 2.2.2.3.3. Conclusion du jury

Les corticoïdes oraux n'ont pas leur place dans le traitement d'entretien de la BPCO (GRADE A, forte recommandation)

(Le jury fait remarquer qu'un effet bénéfique des corticoïdes oraux n'a pas de valeur prédictive pour la réponse aux corticostéroïdes inhalés. Cette question n'a cependant pas été évoquée durant la réunion de consensus).

### 2.2.2.4. Dérivés de xanthines

#### 2.2.2.4.1. Que disent les guides de pratique ?

En ce qui concerne les xanthines, l'expérience et l'évidence disponible se focalisent surtout sur la théophylline. Outre la bronchodilatation on remarque chez les patients BPCO une augmentation de la force musculaire respiratoire (Murciano 1984), de la fonction musculaire inspiratoire (Aubier 1988) ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection du ventricule droit, mais la relevance clinique pour le traitement à long terme est incertaine (COPDd; GOLD: degré d'évidence B). La théophylline a une action bronchodilatatrice plus faible que les  $\beta_2$ -mimétiques et les anticholinergiques.

La théophylline n'est employée qu'en cas d'échec thérapeutique avec les  $\beta_2$ -mimétiques et les anticholinergiques (McKay 1993, Murciano 1989) (OMS; COPDd: degré de recommandation A = forte recommandation; SPLF) ou chez les patients qui ne sont pas en mesure de suivre une thérapie par inhalation (NICE: degré de recommandation D). Comparée au formotérol (12  $\mu$ g 2 doses par jour) la théophylline a de moins bons effets sur les plaintes et le VEMS. De plus, le nombre d'exacerbations légères est plus élevé et les patients souffrent plus d'effets secondaires. (A2) (Rossi 2002) (OMS).

En outre, les dérivés de xanthine sont difficiles à appliquer à cause de leur marge thérapeutique étroite. Leur effet bronchodilatateur ne se manifeste qu'à haute dose ce qui entraîne un plus grand risque de toxicité. (McKay 1993, Murciano 1989) (ATS/ERS; GOLD: degré d'évidence A; SPLF: haut degré d'évidence). Il est important de suivre les taux dans le sang au début du traitement. Les effets secondaires se situent surtout au niveau cardiaque (troubles du rythme) et du système nerveux central (convulsion). D'autres effets secondaires sont entre autres: maux de tête, nausée, vomissements, diarrhée, insomnie et irritation de l'estomac (ATS/ERS; GOLD; SPLF; OMS: A1) (Rossi 2002, Ram 2002). Il faut tenir compte des interactions possibles. Le tabagisme, les anticonvulsifs et la rifampicine abaissent les taux dans le sang. Les taux peuvent augmenter suite à une acidose respiratoire, décompensation cardiaque, cirrhose du foie et la prise d'autres médicaments tels que les macrolides, la ciprofloxacine, la cimétidine et l'allopurinol (ATS/ERS; COPD). Il est préférable que les patients âgés souffrants de comorbidité et/ou sous poly-médication ne reçoivent pas de théophylline. De plus, il est possible qu'ils présentent une pharmacocinétique différente (NICE: degré de recommandation D; SPFL) (Gupta 2008).

Une seule évaluation économique indique que la théophylline est moins efficace (moins de mois de traitement sans complications) et plus chère que l'ipratropium (Ruchlin 2001, Starkie 2008, D'Souza 2006).

Les dérivés de la xanthine conviennent à une thérapie chronique mais doivent être utilisés avec circonspection. Les patients doivent employer la dose minimale effective. Les taux thérapeutiques sanguins se situent entre 8 et 14  $\mu$ g/mL (ATS/ERS). Avec les plus hauts dosages de théophylline (10-15  $\mu$ g/mL) l'on remarque une amélioration des symptômes et de la résistance à l'effort (Murciano 1984, Mulloy 1993, Evans 1984, Cooper 1987) (COPDd).

Ces médicaments sont en général pris sous forme retard deux fois par jour (matin et soir). Il y a des formulations disponibles qui permettent seulement une prise par jour (ATS/ERS). La libération prolongée est à préférer dans une thérapie chronique (COPDd; NICE: recommandation degré D).

#### **2.2.2.4.2. Que disent les études ?**

Nous n'avons pas trouvé de publication complémentaire

#### **2.2.2.4.3. Avis de l'expert**

Il n'était fait aucune mention des dérivés des xanthines dans le traitement d'entretien de la BPCO.

#### **2.2.2.4.4. Conclusion du jury**

En raison de leur étroite marge thérapeutique toxique et de leur efficacité limitée dans la BPCO, les dérivés des xanthines n'ont que peu de place dans le traitement des patients souffrant de la BPCO, sauf en cas d'impossibilité pour ces derniers d'utiliser les médicaments inhalés (GRADE A, forte recommandation).

### **2.2.2.5. Mucolytiques**

#### **2.2.2.5.1. Que disent les guides de pratique ?**

Sur la base de résultats d'études contradictoires, les guides de pratique ne recommandent actuellement pas l'utilisation des mucolytiques dans le traitement d'entretien de la BPCO.

#### **2.2.2.5.2. Que disent les études complémentaires ?**

Il existe des preuves très limitées à propos de la toute nouvelle erdostéine dans la réduction du nombre d'exacerbations dans la BPCO.

#### **2.2.2.5.3. Avis de l'expert**

Il n'y a pas de place pour l'utilisation chronique de la N-acétylcystéine et de l'amboxol dans le traitement d'entretien de la BPCO. L'erdostéine n'a pas été nommée explicitement.

#### **2.2.2.5.4. Conclusion du jury**

Il n'y a pas de place pour l'utilisation chronique de la N-acétylcystéine et de l'amboxol. A propos de l'erdostéine, les preuves sont actuellement insuffisantes pour recommander ce produit en tant que traitement d'entretien pour la BPCO. (GRADE B, forte recommandation)

### **2.2.2.6. Antitussifs**

#### **2.2.2.6.1. Que disent les guides de pratique ?**

Les antitussifs n'ont pas de place fixe dans le traitement chronique de la BPCO. Pour les toux non-productives on peut temporairement introduire un antitussif. (COPDd: degré de recommandation B). Il faut limiter l'emploi à 2 - 3 semaines maximum (COPDd: degré d'évidence D).

#### **2.2.2.6.2. Que disent les études complémentaires ?**

Aucune étude complémentaire n'est mentionnée.

#### **2.2.2.6.3. Avis de l'expert**

Les antitussifs n'ont pas été mentionnés de manière explicite.

#### **2.2.2.6.4. Conclusion du jury**

Il n'y a pas de place pour les antitussifs dans le traitement chronique de la BPCO (GRADE C, faible recommandation).

### **2.2.2.7. Antibiotiques**

#### **2.2.2.7.1. Que disent les guides de pratique ?**

Les antibiotiques ont seulement un rôle à jouer dans les exacerbations d'ordre infectieux chez les patients BPCO. (GOLD: degré d'évidence A). Il n'y a pas de données démontrant que les antibiotiques sont efficaces pour modifier les symptômes, les exacerbations ou la perte de fonction pulmonaire (Medical Research Council 1966, Francis 1961, Francis 1960) (GOLD; AST/ERS; NICE 2004: degré d'évidence D). Dès lors, il n'y a pas d'indication pour prescrire les antibiotiques en prophylaxie (SPLF: degré de recommandation G2-).

#### **2.2.2.7.2. Que disent les études ?**

Avec les antibiotiques on veut diminuer les exacerbations. Il semble que l'érythromycine et l'azithromycine tiennent les promesses (He 2010, Albert 2011). Il faut pourtant signaler que de nombreuses questions persistent concernant l'utilisation des antibiotiques à long terme. Il y a d'abord les critères pour instaurer une thérapie. On ne sait rien de l'influence à long terme sur la résistance et l'influence sur la flore bactérienne (Berim 2011).

#### **2.2.2.7.3. Avis de l'expert**

Il semble exister une place pour les macrolides (étant entendu que c'est avec l'azithromycine que l'on a le plus d'expérience et le moins d'interactions médicamenteuses) dans le traitement d'entretien de la BPCO chez les patients sous trithérapie (LABA + LAMA + ICS) faisant malgré tout de fréquentes exacerbations.

#### **2.2.2.7.4. Conclusion du jury ?**

Des données complémentaires sont nécessaires avant de préconiser l'azithromycine dans le traitement d'entretien. A cet égard, il convient d'accorder une attention particulière au développement d'une résistance (GRADE C, faible recommandation).

### **2.2.2.8. Antileucotriènes**

Il existe un consensus selon lequel les antileucotriènes n'ont pas leur place dans le traitement d'entretien de la BPCO (GRADE C, forte recommandation).

## 2.2.2.9. Inhibiteurs de la phosphodiesterase-4

### 2.2.2.9.1. Que disent les guides de pratique ?

Il n'existe que des preuves modérées relatives à l'utilisation de roflumilast dans la BPCO. Les avis dans les guides de pratique sont basés sur un nombre réduit d'études (Fabbri 2009, Calverley 2009). En général les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4 entraînent plus d'effets secondaires que la thérapie par inhalation (GOLD) (Fabbri 2009, Calverley 2009). L'usage par des patients en sous-poids est déconseillé. Le roflumilast doit être employé avec précaution chez les patients souffrants de dépression. Le roflumilast ne peut pas être combiné avec la théophylline (voir mécanisme d'action commun).

### 2.2.2.9.2. Que disent les études ?

Cilomilast et roflumilast sont comparés au placebo dans la littérature récente (Chong 2011, Rennard 2011). L'amélioration de la fonction respiratoire ne dit rien sur l'évolution possible de la fonction pulmonaire. Chez certaines sous-populations de patients BPCO, roflumilast diminuerait le nombre d'exacerbations. On note une perte de poids comme effet secondaire.

### 2.2.2.9.3. Avis de l'expert

Certaines données indiquent que le cilomilast et le roflumilast induisent une amélioration de la fonction pulmonaire, mais cela ne nous dit rien à propos des effets sur l'évolution de la fonction pulmonaire. Il n'y a aucun impact sur la qualité de vie. Dans des sous-populations de patients souffrant de la BPCO accompagnés de toux et d'expectorations, le roflumilast réduit le nombre d'exacerbations. Les effets indésirables, notamment la perte de poids, constituent un point d'attention important.

### 2.2.2.9.4. Conclusion du jury

On dispose de trop peu d'expérience avec ce produit pour le recommander dans le traitement d'entretien pour la BPCO. En outre, il n'est actuellement pas disponible en Belgique. Il n'aura probablement une place que chez les patients faisant de fréquentes exacerbations. La perte de poids constitue un point d'attention important avec ce médicament. (GRADE C, forte recommandation)

## 2.2.2.10. Antioxydants

### 2.2.2.10.1. Que disent les guides de pratique ?

L'alpha-tocophérol (vitamine E) ou le  $\beta$ -carotène ne sont pas recommandés (NICE: niveau de recommandation A).

### 2.2.2.10.2. Que disent les études ? = Avis de l'expert

L'étude BRONCUS n'a montré aucun effet sur la fréquence des exacerbations, à l'exception d'une sous-population qui n'était pas traitée avec les corticoïdes inhalés (Decramer 2005) (GOLD).

### 2.2.2.10.3. Conclusion du jury

Les arguments sont insuffisants pour préconiser l'utilisation des antioxydants dans le traitement chronique de la BPCO (GRADE C, forte recommandation).

### 2.2.2.11. Vasodilatateurs

#### 2.2.2.11.1. Que disent les guides de pratique ?

L'oxyde d'azote inhalé (NO) et les antagonistes du calcium oraux entraînent une aggravation du rapport ventilation / perfusion et une diminution de la  $P_aO_2$ . (Jones 1997, Barbera 1996) Des effets secondaires (par exemple l'œdème périphériques avec les antagonistes du calcium) sont plus importants que les avantages restreints de ces médicaments (ATS/ERS). Le NO est contre-indiqué pour la BPCO stable (GOLD).

#### 2.2.2.11.2. Conclusion du jury

Les désavantages des vasodilatateurs sont plus importants que leurs avantages. Les vasodilatateurs sont contre-indiqués dans la BPCO stable. (GRADE A, forte recommandation)

### 2.2.2.12. Stimulants respiratoires

#### 2.2.2.12.1. Que disent les guides de pratique ?

Le doxapram et l'almitrine ne peuvent pas être administrés dans le cadre de la BPCO (Vestbo 2005). (ATS/ERS; COPDd degré d'évidence B) (Bardsley 1991, Watanabe 1989, Winkelmann 1994)

#### 2.2.2.12.2. Conclusion du jury

Il n'y a pas de place pour les stimulants respiratoires. En raison d'effets indésirables inacceptables, l'almitrine a été retirée du marché. (GRADE B, forte recommandation)

### 2.2.2.13. Narcotiques

#### 2.2.2.13.1. Que disent les guides de pratique ?

Le recours aux narcotiques n'a sa place que dans le contexte palliatif. L'administration de morphine peut dans ce cas contribuer à apporter un soulagement en cas de forte dyspnée. (GOLD; COPDd: Niveau de preuve C) (Rice 1987, Eiser 1991, Young 1989, Poole 1998, Woodcock 1981) GOLD donne également une place aux opioïdes (oraux et parentéraux) pour les patients dans un stade avancé (van Enckevort 1998). Il n'est pas clair si les formes nébulisées sont efficaces.

#### 2.2.2.13.2. Avis de l'expert

Pas de mention explicite.

#### 2.2.2.13.3. Conclusion du jury

Les narcotiques peuvent avoir une place chez les patients souffrant de BPCO en phase terminale (GRADE C, faible recommandation). La prise en charge des patients souffrant de la BPCO dans un contexte palliatif va bien évidemment au-delà de la simple administration de narcotiques et sort du champ d'application de cette réunion de consensus.



## 2.2.2.14. Thérapies combinées

### 2.2.2.14.1. Que disent les guides de pratique ?

En général, les guides de pratique s'accordent à dire que l'association de médicaments bronchodilatateurs présente des avantages par rapport aux bronchodilatateurs en monothérapie. L'avantage de l'adjonction des corticoïdes inhalés ne fait cependant pas l'unanimité.

#### **2.2.2.14.1.1. $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action + anticholinergiques à courte durée d'action**

En comparaison avec la monothérapie, l'association de  $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action courte et d'anticholinergiques à durée d'action courte induit un changement plus important au niveau de la spirométrie après trois mois (ATS/ERS) (Gross 1998), un effet bronchodilatateur complémentaire (niveau de recommandation A: forte recommandation) (Niveau de preuve A) (COPDd), de même qu'une diminution du nombre d'exacerbations (COPDd) (Guyatt 1987, Dayal 1994). L'association médicamenteuse peut contribuer à une amélioration de la fonction pulmonaire (COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group 1994, D'Urzo 2001, COMBIVENT Inhalation Solution Study Group 1997) et de l'état de santé (Patrick 1990, Guyatt 1987) (COPDd).

Il est possible de limiter les effets indésirables des  $\beta_2$ -mimétiques en réduisant le  $\beta_2$ -sympathomimétique et en administrant conjointement un anticholinergique (COPDd).

#### **2.2.2.14.1.2. $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action longue + anticholinergiques à durée d'action courte**

##### Exacerbations :

Les guides de pratique ne sont pas d'accord à propos de l'effet de l'association de  $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action longue et d'anticholinergiques à durée d'action courte sur les exacerbations.

Certains guides de pratique évoquent une diminution du nombre d'exacerbations, à l'avantage du traitement combiné (ATS/ERS).

En revanche, l'OMS déclare que ce n'est que par comparaison avec les  $\beta_2$ -mimétiques en monothérapie que l'association médicamenteuse réduit de manière significative le nombre d'exacerbations, mais pas par comparaison avec l'ipratropium en monothérapie. ((Niveau 1) A1 ou A2 selon la référence) (Chapman 2002, Sin 2003). L'adjonction de  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action à l'ipratropium n'apporte après 24 semaines aucune valeur ajoutée par rapport à l'ipratropium seul pour ce qui concerne l'amélioration des symptômes, la fonction pulmonaire, le nombre d'exacerbations et la qualité de vie. ((OMS Niveau 2) A2) (Chapman 2002)

##### Symptômes :

Les guides de pratique ne sont pas univoques à propos de l'effet du traitement combiné sur les symptômes.

Selon l'OMS il y a une différence significative en nombre ( ?) de périodes de dyspnée et le besoin de médication d'appoint est moindre lors de la thérapie combinée par rapport au salmétérol en monothérapie. Les données rassemblées pour le score sur les symptômes ne montrent par contre pas de différence significative (OMS niveau 1, A1) (Appleton 2006).

Selon un autre guide de pratique, l'association d'ipratropium et de salmétérol n'induit cependant pas de maîtrise des symptômes par rapport à une monothérapie avec salmétérol (COPDd) (van Noord 2000).

L'association de bromure d'ipratropium et de formotérol améliore quant à elle effectivement le score des symptômes (COPDd) (D'Urzo 2001).

##### La fonction pulmonaire

L'association d'ipratropium et de  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action induit des effets faibles mais significatifs au niveau de la fonction pulmonaire par rapport aux deux molécules séparément en monothérapie (A1) (Appleton 2006) (OMS Niveau 1).

La qualité de vie (CRDQ, SGRQ) s'est améliorée de manière significative chez les patients ayant reçu un traitement combiné (A1) (Appleton 2006) (OMS Niveau 1).

#### **2.2.2.14.1.3. Associations avec théophylline**

La combinaison de  $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action longue et de théophylline donne visiblement une plus grande amélioration de la spirométrie que chaque produit seul (ATS/ERS). (ZuWallack 2001)

De même, l'association d'anticholinergiques et de théophylline est utile lorsque la monothérapie donne des résultats insuffisants (NICE 2010 : niveau de recommandation D). On observe un changement plus important au niveau de la spirométrie par rapport à chacune des molécules séparément (ATS/ERS). (ZuWallack 2001)

#### **2.2.2.14.1.4. $\beta_2$ -mimétiques longue durée et corticoïdes inhalés**

L'association induit un effet complémentaire notable sur de la fonction pulmonaire et sur la diminution des symptômes, par comparaison avec chacune des molécules séparément (Szafranski 2003, Mahler 2002, Calverley 2003a, Calverley 2003b, Hanania 2003) (AST/ERS; GOLD : niveau de preuve A).

L'effet sur les exacerbations est fonction de la mesure des résultats utilisée. Ainsi, on observe une réduction significative du nombre d'exacerbations par rapport à la monothérapie avec des CSI ou des LABA. (OMS : A1) (Nannini 2007a, Nannini 2007b). Les effets au niveau des exacerbations et de l'état de santé sont les plus grands pour les patients avec un VEMS < 50% de la valeur prédite, ou donc la combinaison est clairement supérieure à une monothérapie (ATS/ERS; NICE 2010).

A propos des avantages complémentaires de ces traitements combinés, les guides de pratique ne sont pas univoques et les études se contredisent.

Il y aurait par ailleurs une augmentation de la qualité de vie (SPLF niveau de preuve G2+). (Calverley 2007, Szafranski 2003, Mahler 2002, Calverley 2003a, Calverley 2003b, Hanania 2003)

L'association n'induit cependant pas de différence significative au niveau de la mortalité par rapport au placebo ou aux corticostéroïdes inhalés en monothérapie. Chez les patients dont le VEMS est inférieur à 60% de la valeur prédite, tant un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action qu'un corticoïde inhalé ou l'association des deux ont réduit la vitesse de dégradation de la fonction pulmonaire (OMS : A1) (Wilt 2007) (GOLD; SPLF) (Celli 2008, Calverley 2007) et il existait un risque accru de pneumonie (GOLD; SPLF) (Crim 2009)

L'association d'un LABA et d'un CSI dans un aérosol constitue une manière plus conviviale d'administrer le traitement (ATS/ERS). (Szafranski 2003, Calverley 2003a, Calverley 2003b)

#### **2.2.2.14.1.5. $\beta_2$ -mimétiques longue durée et anticholinergiques longue durée**

Chez les patients avec un VEMS < 50% de la valeur prédite, cette combinaison peut être employée lorsque les corticoïdes inhalés ne sont pas supportés (NICE 2010 : degré de recommandation D).

#### **2.2.2.14.1.6. $\beta_2$ -mimétiques longue durée + corticoïde inhalés + anticholinergiques longue durée**

Cette association procure des avantages complémentaires. Les patients sous thérapie 'triple' rapportaient une meilleure qualité de vie et leurs VEMS étaient plus hautes. Il y avait aussi moins d'hospitalisations. Selon GOLD et NICE, le nombre d'exacerbations ne diminue cependant pas avec la tri-thérapie par rapport à tiotropium en monothérapie. (GOLD; NICE 2010 : niveau de recommandation D) (Aaron 2007, Welte 2009).

### 2.2.2.14.2. Que disent les études ?

Les études dans lesquelles on compare des associations aux bronchodilatateurs seuls donnent des niveaux de preuve très bas à modéré. (Tashkin 2011, van Noord 2010, Welsh 2010, Wang 2011, Mills 2011, Cazzola 2011, Singh 2008, Karner 2011, Worth 2010, Rodrigo 2009, Puhan 2009, Calverley 2010, Baker 2009, Gaebel 2011, Mansori 2010)

- L'association de tiotropium et de salmétérol améliore l'obstruction des voies respiratoires ainsi que la dyspnée par rapport à chaque molécule en monothérapie. L'association réduit le recours aux médicaments d'urgence (van Noord 2010). (GRADE B)

En règle générale, les études ont conclu que le traitement combiné associant un bronchodilatateur à un corticoïde inhalé améliore les paramètres respiratoires (Mansori 2010, Cazzola 2011). (GRADE C)

L'effet du traitement combiné avec les corticoïdes inhalés sur les exacerbations dépend de la situation respiratoire du patient. L'association a un effet plus prononcé chez des patients dans un état plus sévère. (GRADE B) C'est peut-être la raison pour laquelle certains auteurs ne voient pas d'effet et rapportent surtout sur les effets secondaires (Rodrigo 2009, Puhan 2009, Calverley 2010, Baker 2009, Gaebel 2011).

- Le formotérol améliore les paramètres respiratoires lorsqu'il est ajouté au tiotropium. (Tashkin 2011) (GRADE C)
- L'association de formotérol + budésonide provoque moins de pneumonies que salmétérol + fluticasone. (Halpin 2011) (GRADE C)
- L'association de formotérol + budésonide augmente davantage la tolérance à l'effort que le formotérol seul. (Worth 2010) (GRADE C)
- Le formotérol agit plus rapidement lorsqu'il est associé à un corticoïde inhalé. (Cazzola 2011) (GRADE C)
- Il est possible que l'association de salmétérol + fluticasone réduise la mortalité par comparaison avec un placebo (Jenkins 2009). (GRADE A) Deux bronchodilatateurs (dont le tiotropium) en association à des corticoïdes inhalés ont un effet plus favorable sur le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations que les bronchodilatateurs en monothérapie. (Gaebel 2011) (GRADE C)

### 2.2.2.14.3. Que disent les études à propos de l'efficience ?

#### 2.2.2.14.3.1. $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action et anticholinergiques à longue durée d'action

A cause du nombre d'études limité et des grandes différences au niveau des résultats, il est impossible de se prononcer sur le taux de coût-efficacité d'une thérapie combinée au tiotropium comparé à une autre thérapie combinée ou en comparaison à uniquement du tiotropium (Mauskopf 2010, Neyt 2010).

#### 2.2.2.14.3.2. $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action et corticoïdes inhalés

##### Propionate de fluticasone/ salmétérol par rapport à placebo

La plupart des études suggèrent une rentabilité par comparaison avec un placebo, en soulignant par ailleurs que le traitement combiné prolonge l'espérance de vie (Starkie 2008) et induit une diminution du nombre d'exacerbations et du nombre journées d'hospitalisation (Earnshaw 2009, Fritscher 2008). (Briggs 2010, Oba 2009) On observe aussi une élévation du nombre de QALY gagnées avec le propionate de fluticasone/salmétérol par comparaison avec un placebo (Briggs 2010, Oba 2009). Le rapport coût-efficacité s'améliore à mesure que la sévérité de la BPCO s'accroît (Chuck 2008).

##### Propionate de fluticasone/ salmétérol par rapport aux anticholinergiques

L'association fluticasone/salmétérol est rentable par comparaison avec les anticholinergiques. Une évaluation économique américaine démontre que le propionate de fluticasone combiné au salmétérol

est plus effectif et moins cher que les anticholinergique à longue et courte durée (Dalal 2011). L'association aurait comme effet une réduction du nombre d'événements relatés à la BPCO (séjours aux urgences et à l'hôpital), une meilleure compliance et un coût égal ou moindre pour le système des soins de santé comparé à l'ipratropium seul ou en association avec salbutamol (Delea 2009, Rascati 2007). Les restrictions de ces deux études est que l'évaluation économique est basé sur une analyse rétrospective par cohorte.

D'après une autre évaluation économique américaine, le traitement combiné avec le propionate de fluticasone / salmétérol est plus efficace (moins d'hospitalisations dans les services d'urgences hospitalières) et moins onéreux que l'ipratropium (Akazawa 2008).

#### [Propionate de fluticasone / salmétérol par rapport à salmétérol](#)

Une évaluation économique italienne démontre que la combinaison propionate de fluticasone / salmétérol est coût-efficace comparé au salmétérol seul chez les patients atteints de BPCO (très) sévère (Dal Negro 2007). Cette étude était entachée de diverses limitations méthodologiques.

Dans une étude américaine la combinaison fluticasone propionate / salmétérol était plus effective (diminution du nombre d'exacerbations) et moins chère que le salmétérol seul, mais seulement pour les patients atteints de BPCO sévère (bien qu'il y ait quelques imprécisions sur la valeur présumée du coût pour le système des soins de santé) (Dalal 2010).

#### [Budésonide / formotérol par rapport à un placebo](#)

Cette association est plus efficace et moins onéreuse que le placebo en Australie et au Canada, et elle est rentable en Suède (Mittmann 2011). Ces constats sont attribuables au nombre moins élevé d'exacerbation sévères. Les économies qui vont de pair avec un nombre moindre d'exacerbations et d'hospitalisations compensent en tout ou en partie le coût du budésonide / formotérol.

#### [Budésonide / formotérol par rapport à budésonide ou formotérol en monothérapie ou à par rapport à un placebo](#)

Pour les patients atteints d'une BPCO (très) sévère, on a constaté un rapport coût-efficacité favorable pour le traitement combiné. (Halpin 2008)

### **2.2.2.14.4. Avis de l'expert**

Les études ayant comparé le traitement combiné avec les bronchodilatateurs en monothérapie obtiennent un score très faible à modéré s'agissant du niveau de preuve.

L'association de  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action et d'anticholinergiques de longue durée d'action (LABA + LAMA) induit un effet plus marqué au niveau de la fonction pulmonaire que la monothérapie. Le tiotropium associé au formotérol améliore davantage la tolérance à l'effort que le formotérol seul.

Le traitement combiné associant un bronchodilatateur et un corticoïde inhalé améliore la fonction pulmonaire. L'effet sur les exacerbations est plus accentué à mesure que la fonction respiratoire régresse.

Des données récentes émanant de l'étude TORCH fournissent des informations complémentaires à propos de l'association de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés chez les patients souffrant d'une BPCO. L'étude TORCH (Calverley 2007) n'a pas pu montrer d'effet sur la mortalité pour le traitement combiné avec salmétérol/propionate de fluticasone. En revanche, une "trend for reduced mortality" (tendance vers une mortalité réduite) a été mise en évidence (Calverley 2007). Les critères d'évaluation secondaires étaient : le nombre exacerbations modérées à sévères, la qualité de vie et la fonction pulmonaire (VEMS). Les résultats étaient également essentiellement meilleurs dans le groupe traité par l'association de salmétérol et de fluticasone par rapport aux groupes ne recevant qu'une seule de ces deux molécules isolément. Pour l'association, l'étude a montré une réduction significative de la perte de VEMS1 de 16 ml par an (Celli 2008). Ces effets semblent être cumulatifs.

S'agissant de l'association fixe de  $\beta_2$ -mimétiques et de corticostéroïdes, on a rapporté un risque accru de pneumonie (Calverley 2007, Crim 2009). Une affirmation qui a confirmée dans les méta-analyses

(Nannini 2007b, Singh 2009, Drummond 2008) et dans les autres études (Ernst 2007). Le risque de pneumonie n'était pas présent avec le budésonide (Sin 2009). Les raisons qui président à cette différence ne sont pas claires.

La trithérapie - associant un  $\beta_2$ -mimétique de longue durée d'action à un anticholinergique à durée d'action longue et à un stéroïde inhalé - a un effet plus favorable que la monothérapie sur les exacerbations et les hospitalisations. Il existe un effet cumulatif manifeste des différents médicaments dans la trithérapie.

#### 2.2.2.14.5. Conclusion du jury

Dans le cas où les symptômes persistent avec la monothérapie, on peut associer des médicaments de différentes classes en raison de leurs différents avantages.

L'association de  $\beta_2$ -mimétiques de courte durée d'action et d'anticholinergiques à courte durée d'action peut contribuer à une amélioration de la fonction pulmonaire et de l'état de santé (GRADE A, forte recommandation).

L'association de bronchodilatateurs ( $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action + anticholinergiques à courte durée d'action) a peut-être un effet bénéfique sur les symptômes (GRADE B, faible recommandation), la fonction pulmonaire (GRADE B, faible recommandation) et la qualité de vie (GRADE A, forte recommandation). L'effet sur les exacerbations n'est pas clair (GRADE C, faible recommandation).

Le jury est d'avis qu'il n'existe qu'une place limitée pour les associations avec la théophylline en raison de leur étroite marge thérapeutique toxique et de leur efficacité limitée dans la BPCO. (GRADE A, forte recommandation).

En dépit du fait que les guides de pratique ne soient pas univoques à propos de l'avantage associé à l'adjonction de corticoïdes inhalés, l'expert insiste sur l'effet bénéfique sur le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations. En outre, les évaluations économiques montrent que le traitement combiné avec fluticasone ou budésonide et des bronchodilatateurs est rentable par comparaison avec les bronchodilatateurs en monothérapie (GRADE B, forte recommandation).

D'après le nouveau guide de pratique de GOLD, il est justifié d'ajouter des corticoïdes inhalés au traitement chez tous les patients présentant des exacerbations fréquentes. Le risque d'exacerbations est plus important que le VEMS. Il convient toujours de mettre en balance les avantages et les risques car les corticostéroïdes inhalés peuvent aller de pair avec une incidence accrue de la pneumonie. (GRADE B, forte recommandation)

Des évaluations économiques belges supplémentaires portant sur le rapport coût-efficacité du traitement combiné avec tiotropium par comparaison avec un autre traitement combiné ou avec le tiotropium en monothérapie sont nécessaires.

#### 2.2.2.15. Instruments auxiliaires (Devices)

##### 2.2.2.15.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Les guides de pratique ne fournissent que des indications et des instructions pour une bonne utilisation.

GOLD insiste sur le fait qu'un entraînement est nécessaire pour que le dépôt pulmonaire des traitements inhalés soit suffisant (Al-Showair 2007). Il faut faire ceci en accord avec le patient, et un contrôle régulier est nécessaire. L'efficacité se mesure sur base des symptômes (GOLD).

## **Nébulisateurs**

### **NICE (2004)**

- Les nébulisateurs sont recommandés chez les patients avec des problèmes respiratoires limitants, malgré leur emploi de gaz porteur dans le cas d'un MDI ou de poudre pour un DPI (également GOLD).
- Certains critères doivent être remplis afin de pouvoir continuer à employer un nébulisateur (également GOLD):
  - diminution des symptômes;
  - augmentation de la capacité pour des activités journalières;
  - meilleure tolérance à l'effort;
  - paramètres respiratoires propices.
- Le patient doit être en état d'employer correctement l'appareil. Il doit avoir accès à l'aide professionnelle nécessaire.
- Les appareils doivent être certifiés (si possible par l'*European Committee for Standardisation*, CEN).

## **Aérosols-doseurs**

### **NICE (2004)**

- Un aérosol-doseur est la forme la plus apte à administrer un bronchodilatateur (éventuellement avec chambre d'expansion) (NICE 2004). Les inhalateurs à poudre seraient plus pratiques et auraient une meilleure pénétration dans les voies respiratoires, mais ce n'est pas prouvé dans le cas de la BPCO (GOLD).
- Le patient doit être instruit avec contrôle sur la manipulation. Les instructions seront répétées régulièrement. Si la manipulation reste déficiente; il faut recourir à une autre façon d'administrer le médicament (NICE 2004)

## **Chambres d'expansion**

### **NICE (2004)**

- La chambre d'expansion doit correspondre à l'inhalateur.
- La marche à suivre suivante est recommandée :
  - après chaque "puff" il convient d'inhaler;
  - le temps entre le "puff" et l'inhalation doit être minimal;
  - une respiration rythmique est aussi efficace qu'une seule inhalation.
- Il suffit de nettoyer la chambre d'expansion une fois par mois. Elle doit être nettoyée avec de l'eau et du savon liquide et il faut la laisser sécher à l'air. La partie buccale doit être nettoyée à chaque fois avec un détergent.

### **2.2.2.15.2. Avis de l'expert**

Cet aspect n'a pas été cité de manière spécifique dans la présentation ou dans les textes de l'un des experts. En revanche, il a été mis en avant comme point d'attention important lors de la réunion de consensus du 24 novembre 2011.

### **2.2.2.15.3. Conclusion du jury**

De multiples dispositifs sont en vente sur le marché (Aerolizer, Breezhaler, Handihaler, Turbohaler, Discus, aérosol-doseur classique, etc.) et font rarement l'objet d'une comparaison dans un contexte clinique. En outre, l'utilisation de divers dispositifs aux fins de la comparaison de deux médicaments différents rend l'évaluation critique de certaines études encore plus difficile. La donnée essentielle réside dans le fait de déterminer individuellement pour chaque patient le dispositif qui lui convient le mieux. Si l'on opte pour un aérosol-doseur classique (MDI), chez les patients plus âgés souffrant de BPCO, on préconise souvent une chambre d'expansion afin d'éviter les problèmes de coordination. A cet égard, NICE et ERS formulent des guides de pratique, avec notamment, le conseil de nettoyer tous les mois le dispositif avec de l'eau et du savon liquide, tandis que l'embout sera quant à lui lavé avec un détergent.

Les nébuliseurs sont coûteux à l'achat, nécessitent l'utilisation de solutions médicamenteuses généralement très onéreuses et sont rarement nécessaires. Ils doivent être envisagés en cas de problèmes persistants en dépit d'une utilisation correcte des dispositifs plus simples (NICE 2004).

En résumé, le jury déclare qu'il convient de choisir pour chaque patient un dispositif adapté afin d'optimiser l'administration du médicament inhalé en fonction de la situation individuelle du patient.

### **2.3. Existe-t-il une stratégie de traitements par étapes ? Y a-t-il une place particulière pour certaines molécules ou pour certaines classes de médicaments dans certains phénotypes spécifiques de la BPCO ?**

#### **2.3.1. Que disent les guides de pratique ?**

En principe, la BPCO est une maladie progressive. Un traitement par étapes est dès lors logique. Le guide de pratique de GOLD constitue la version la plus utilisée de ce plan thérapeutique par étapes.

Au moment de la réunion de consensus, les anciens critères de GOLD étaient encore en vigueur en tant que principale approche par étapes dans la prise en charge de la BPCO chronique.

Dans GOLD I (VEMS > 80%), on a recours à un bronchodilatateur à durée d'action courte, que ce soit des  $\beta_2$ -mimétiques ou des anticholinergiques ou encore l'association des deux (Niveau de preuve A1). Pour le choix du traitement combiné, la littérature scientifique est bien maigre, mais la tradition est en revanche longue (1B). Le nombre de patients ayant besoin d'un aérosol est particulièrement réduit : pour pratiquement tous les patients, il est possible de trouver une solution plus simple et meilleur marché dans un inhalateur de poudre ou un aérosol-doseur classique, avec ou sans chambre d'expansion.

Dès que ce traitement se révèle insuffisant et que le patient a évolué vers le stade II (VEMS inférieur à 80% et supérieur à 50%), on préconise le recours systématique à un bronchodilatateur de durée d'action longue (Niveau de preuve A1). A cet égard, nous disposons soit des anticholinergiques de longue durée d'action (tiotropium), des  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action (salmétérol, formotérol) ainsi que des  $\beta_2$ -mimétiques à durée d'action ultralongue (indacatérol). A propos de ces préparations, il existe suffisamment d'études randomisées qui montrent un effet sur la fonction pulmonaire et la qualité de vie, et ce en dépit du fait que l'expérience avec l'indacatérol est naturellement récente et donc moindre (Niveau de preuve A1). Néanmoins, il n'y a pas d'études qui montrent qu'avec ces monothérapies, la régression annuelle du VEMS est moins importante. En effet, à l'instauration du traitement, on obtient un gain initial mais ensuite, le déclin du VEMS suit un cours similaire à celui obtenu avec un placebo. Grâce au gain initial toutefois, le patient 'gagne' une période de temps qui n'est pas sans importance, si bien que souvent, il faut environ deux ans pour qu'il revienne à la valeur de départ pour le VEMS. Cliniquement, un tel résultat est pertinent (Niveau de preuve A1).

En cas d'augmentation des troubles et de dégradation ultérieure de la fonction pulmonaire, il est logique d'associer des  $\beta_2$ -mimétiques et des anticholinergiques de longue durée d'action (Niveau de preuve A1). Des paramètres objectifs, notamment le VEMS, confirment cette intensification des troubles et cette dégradation de la fonction pulmonaire, et ce en dépit du fait que cliniquement, la différence ne soit pas toujours aussi manifeste. S'il n'y a pas de hausse marquée du nombre d'exacerbations (> 2 par an), au stade II, les preuves attestant de l'efficacité des corticostéroïdes inhalés sont insuffisantes (Niveau de preuve A1). S'il s'agit effectivement d'un patient ayant des exacerbations fréquentes, une sous-analyse de l'étude TORCH plaide en faveur d'un recours aux corticostéroïdes inhalés (Niveau de preuve B1).

En cas de dégradation encore plus accentuée de la fonction pulmonaire et lorsque le patient commence à afficher un VEMS inférieur à 50% (stade III), ce que l'on appelle la trithérapie (anticholinergiques de longue durée d'action +  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action + corticostéroïdes inhalés) est efficace, aussi bien pour ce qui concerne le déclin de la fonction pulmonaire, que la qualité de vie, la diminution du nombre d'exacerbations de 25% en moyenne, mais aussi, suppose-t-on, s'agissant de la réduction de la mortalité (Niveau de preuve A1).

A propos de l'impact sur la mortalité : cet impact est clairement établi pour le sevrage tabagique, l'oxygénothérapie et, dans un groupe très réduit de patients, la chirurgie de réduction du volume pulmonaire (1A). S'agissant des médicaments, certains arguments plaident en ce sens pour le tiotropium (néanmoins seulement un critère de référence secondaire dans l'étude UPLIFT (Donald 2008)) et pour salmétérol-fluticasone (pourtant juste non significatif dans l'étude TORCH (Calverley 2007)).

Par ailleurs, au stade III, on peut aussi éventuellement envisager l'utilisation des préparations à base de théophylline. Ce traitement peut également être introduit beaucoup plus tôt chez les patients qui ne sont éligibles pour aucune forme de traitement inhalé en raison de sévères limitations psychiques ou physiques. L'étroite fenêtre toxique-thérapeutique fait également que ces préparations n'ont pas leur place en première intention dans le traitement de la BPCO et sont dès lors nettement moins utilisés que par le passé.

Face à une réduction encore plus marquée de la fonction pulmonaire (stade IV avec un VEMS < 30%), il faut envisager une oxygénothérapie à domicile, à condition que le patient réponde à des critères stricts, notamment l'abandon complet du tabac. Il a été prouvé que ce traitement induit une amélioration de la survie (1A). Si le patient continue à fumer, on ne peut pas lui prescrire d'oxygène car chez ce type de patient, aucun effet bénéfique de ce traitement n'est mis en évidence. En outre, il existe un risque réel d'incendie.

La réhabilitation pulmonaire a un effet bénéfique à tous les stades GOLD (1A). C'est surtout chez les patients avec des limitations fonctionnelles que cet effet positif est décrit. Compte tenu de l'investissement important en temps, en énergie et en ressources financières, dans la pratique, il semble que cette thérapie soit fréquemment appliquée aux stades les plus avancés. Ici aussi, le sevrage tabagique est essentiel.

### 2.3.2. Avis des experts

Les principales études de référence, à savoir les études TORCH et UPLIFT, ont confirmé l'approche par étapes. Dans l'étude TORCH, on a étudié l'effet du placebo versus LABA versus CSI versus LABA + CSI. Dans l'étude UPLIFT, le bras-témoin était sous placebo + essentiellement LABA + CSI et le bras actif consistait en LAMA + LABA + CSI, ce qui de facto, était une étude portant sur la trithérapie.

### 2.3.3. Conclusion du jury

Dans l'état actuel des connaissances, le plan par étapes ci-dessus est considéré comme la norme. Pour l'heure, les arguments sont insuffisants pour choisir systématiquement, en tant qu'approche de première intention, soit les anticholinergiques de longue durée d'action, soit les  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action. En cas d'effet similaire, la préférence va à la molécule la moins onéreuse. S'agissant de la posologie des stéroïdes inhalés, il n'existe pour ainsi dire pas de littérature. Toutes les études de grande envergure avec, par exemple, la fluticasone sont effectuées pour une dose de 1000  $\mu\text{g}$  par jour, qui a un effet systémique limité, certes, mais indéniable. On pourrait se demander si, par exemple, une dose inférieure de fluticasone ne serait pas aussi efficace dans la BPCO, et ce à moindre coût et avec moins de risques.

La décision d'élargir le traitement, tant pour ce qui concerne les médicaments que l'oxygène, doit bien entendu toujours se fonder sur l'état du patient dans des conditions calmes et non pas sur les données recueillies durant une exacerbation.

L'adaptation de la classification de GOLD, de même que les nouveaux médicaments (par exemple, les MABA ou 'Bifunctional Muscarinic Antagonist +  $\beta_2$ -Agonist'), pourront à l'avenir mener à des modifications ultérieures de ce schéma.



## Observations complémentaires du jury

### Step up step down

Dans l'asthme, il existe une approche classique dite de 'step up - step down', dans laquelle l'effet du traitement est évalué avec un intervalle de généralement 3 mois. En cas d'évolution favorable, on diminue le traitement. Une telle approche n'est pas applicable à la BPCO. Dans ce cas, il s'agit en effet d'une maladie progressive. Par ailleurs, il n'existe aucune preuve scientifique selon laquelle toute réduction du traitement chronique de la BPCO soit possible et/ou utile.

### Phénotypes

Pour ce qui concerne les phénotypes, on peut faire un distinguo entre, ce que l'on appelle, d'une part, le pink puffer (essoufflé rose) et d'autre part, le blue bloater (bouffi bleu). Chez le premier type de patients, on observe un emphysème important de même qu'un travail respiratoire prononcé. Il s'agit fréquemment de patients très maigres présentant une faiblesse musculaire et une ostéoporose. Ces patients présentent subjectivement davantage de symptômes que le blue bloater mais ils parviennent souvent à reporter (beaucoup) plus loin dans le temps l'apparition d'une hypercapnie et d'une acidose respiratoire. En revanche, le blue bloater affichera nettement plus rapidement les complications précitées, de même qu'une polycythémie et un cœur pulmonaire. Il s'agit fréquemment de patients obèses présentant parfois un syndrome d'apnées du sommeil obstructives. Au sens strict, la distinction entre ces deux types de patients n'exige pas de différence de traitement s'agissant des médicaments, puisqu'aucune étude clinique n'a été effectuée à ce propos. Cela étant, l'oxygénothérapie semble nettement plus délicate chez le blue bloater, chez qui un surdosage d'oxygène se produit beaucoup plus rapidement et va de pair avec des risques importants.

Par ailleurs, ces derniers temps, on fait de plus en plus la distinction entre les patients faisant des exacerbations fréquentes (plus de 2 par an) et ceux qui font des exacerbations rares. Chez les patients dont les exacerbations sont fréquentes, l'approche qui veut que l'on introduise de manière plus précoce les corticostéroïdes inhalés gagne de plus en plus de terrain (provisoirement GRADE B, forte recommandation). A ce propos, un paradoxe qui mérite d'être souligné est que les patients sous fluticasone développent plus souvent une pneumonie qui n'entraîne cependant pas de hausse de la mortalité.

Enfin, en tant que phénotypes distincts, on peut citer la bronchite asthmatiforme chronique de même que le syndrome de chevauchement entre l'asthme et la BPCO. A ce propos, il importe de souligner le fait que, compte tenu de la composante asthme, les  $\beta_2$ -mimétiques en monothérapie sont dangereux (voir précédemment).

**Tableau 20 : Doses des traitements inhalés**

	<b>DOSE INHALÉE en microgrammes</b>	<b>DOSE TOTALE PAR FOIS en microgrammes</b>	<b>FRÉQUENCE/JOUR</b>
<b>SABA</b>			
Salbutamol	100	200	rescue: 4 à 6
Terbutaline	500	500	rescue: 4 à 6
<b>SAMA</b>			
Ipratropium	200 (MDI etc.)	400	rescue: 4
	250 (nébulisation)	250 à 500	rescue: 4
	500 (nébulisation)	500	rescue: 4
<b>LABA</b>			
Formotérol	4, 5, 9 ou 12	9 ou 12	2
Indacatérol	150 ou 300	150 ou 300	1
Salmétérol	25 (MDI)	50	2
	50 (Disque)	50	2
<b>LAMA</b>			
Tiotropium	18	18	1
<b>CSI</b>			
Béclométasone	50, 100, 250 of 400	50 à 500	2
Budésonide	200	200 à 400	2
Fluticasone	50, 250 (MDI)	50 à 500	2
	100, 250,500 (Disque)	100 à 500	2

**2.4. Quelle est la place de la réhabilitation pulmonaire ? (entraînement physique, counselling nutritionnel, éducation, intervention psychosociale et comportementale) ?**

**2.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

**a) Définition**

Le libellé de la réhabilitation pulmonaire (RP) emprunte souvent la définition à l'ATS. ATS décrit la RP comme une intervention multidisciplinaire étendue basée sur evidence scientifique pour des patients avec une maladie respiratoire chronique qui sont symptomatiques qui ont souvent une activité quotidienne réduite (guide de pratique BTS, p. i 12). D'autres organisations (SPLF, NICE) donnent une définition pareille. OMS parle de 'revalidation pulmonaire'.

**b) But**

La réhabilitation pulmonaire se focalise sur des problèmes pour lesquels la pharmacothérapie ne suffit pas. Il s'agit d'activité physique réduite, l'isolement social, les troubles psychiques (y compris les épisodes dépressives), l'atrophie musculaire et la perte de poids. La RP a pour but d'alléger les symptômes, d'améliorer la qualité de vie et d'augmenter la participation physique et émotionnelle aux activités de la vie quotidienne (GOLD).

### c) Contenu

Selon les directives de la SPLF la réhabilitation pulmonaire contient idéalement :

- 1) des activités physiques
- 2) physiothérapie respiratoire
- 3) éducation thérapeutique personnalisée
- 4) support du sevrage tabagique
- 5) avis nutritionnel
- 6) assistance psychosociale.

ATS/ERS y ajoute :

- 7) l'évaluation des résultats
- 8) la motivation de poursuivre les recommandations RP.

NICE ne retient que les activités physiques, l'éducation thérapeutique, avis nutritionnel et des interventions comportementales (NICE, niveau de recommandation A).

### d) Indications

Selon BTS/ACPRC et GOLD la réhabilitation pulmonaire est recommandée pour tous les patients BPCO (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1++, niveau de recommandation A; GOLD). SPLF, NICE et OMS précisent que la réhabilitation pulmonaire doit être proposée aux patients BPCO avec une capacité respiratoire insuffisante ou qui se sentent limités par la BPCO dans les activités journalières (SPLF; NICE, niveau de recommandation D). Il s'agit surtout de patients qui souffrent de dyspnée ou d'intolérance d'effort, malgré une pharmacothérapie optimale (SPLF, niveau de recommandation G1+), ou qui, par leur condition, entraînent moins d'activités sociales (SPLF, niveau de recommandation G1+).

#### Critères d'inclusion et d'exclusion pour la RP

OMS et GOLD proposent de faire d'abord un screening afin de voir s'il y a bien une indication (= composants ou facteurs) pour une réhabilitation pulmonaire en posant des questions spécifiques, par exemple le score MRC-dyspnée (GOLD, niveau de preuve B). Chez les patients GOLD stade II un score MRC > 2 est un instrument utile pour sélectionner le groupe qui aurait plus de gain à la réhabilitation pulmonaire (OMS, niveau 4, niveau de preuve D).

La SPLF recommande en plus d'exclure toutes contre-indications absolues et relatives (surtout cardiovasculaires, précisées par NICE comme angina pectoris ou un infarctus du myocarde récent) (SPLF, niveau de recommandation G1+) et de bien vérifier si le patient est suffisamment motivé. La motivation est importante et améliore l'adhérence thérapeutique au programme de la RP (SPLF, niveau de recommandation G2+; GOLD). Les patients doivent être informés sur les avantages de la réhabilitation pulmonaire et l'engagement nécessaire pour obtenir des résultats (NICE, niveau de recommandation D). Selon GOLD il n'y pas d'évidence que les fumeurs profiteraient moins de la RP, mais c'est généralement accepté que les fumeurs doivent être d'accord de suivre un programme de sevrage tabagique avant qu'ils peuvent participer à la RP. Selon certaines sources les fumeurs arrêtent plus tôt un programme de RP que les non-fumeurs (GOLD, niveau de preuve B). Une étude d'observation chez des patients plus âgés (Di Meo 2008) montrait que surtout les patients avec des incapacités physiques les plus prononcées bénéficiaient le plus d'un programme de RP. Selon les auteurs ceci prouve qu'il ne faut pas exclure des patients d'une RP à base de leur âge ou de leurs incapacités physiques.

#### Accessibilité

Pour améliorer l'observance thérapeutique, il convient de proposer la RP à un seuil bas. NICE recommande d'offrir les activités de RP aux heures propres aux horaires des patients, dans des lieux facilement accessibles aux patients ayant des limitations (NICE, niveau de recommandation D). Un délai trop long doit être évité (NICE, niveau de recommandation D).

## e) Preuves

Dans les guides de pratique on réfère aux études sur lesquels les recommandations concernant la réhabilitation pulmonaire se basent. Dans la littérature, on retrouve quelques études et revues sur certains aspects de l'efficacité réelle de la RP. Ci-dessus un aperçu de l'évidence.

### Dyspnée et intolérance à l'effort

La RP diminue la dyspnée (ATS/ERS; NICE IV Ia; OMS, niveau 1; GOLD, niveau de preuve A).

Dans un ECR récent (Bianchi 2011) on a démontré que par un programme court de réhabilitation pulmonaire (4 semaines) on est capable d'influencer l'intensité de la dyspnée, mais pas la sévérité (jugement qualitatif par les patients).

La RP améliore significativement la tolérance à l'effort maximale (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, niveau de preuve A).

### Qualité de vie

La RP augmente significativement la qualité de vie / la santé du patient (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, niveau de preuve A).

L'influence sur la qualité de vie et sur la tolérance à l'exercice a été confirmée dans une revue comparant des programmes de réhabilitation respiratoire ambulatoires au soin normal (Vieira 2010). Une autre revue (Moullec 2011) conclut que la réhabilitation pulmonaire augmente la qualité de vie, mais qu'il n'est pas clair comment ça se fait et quelles composantes de la réhabilitation pulmonaire ont la plus-value maximale. Une étude montrait qu'un programme intensif de réhabilitation pulmonaire (3 semaines) améliore la tolérance à l'exercice, la dyspnée et la qualité de vie, tant chez les hommes que chez les femmes. Les effets étaient comparables entre les patients avec BPCO légère et plus sévère (von Leupoldt 2008).

### Angoisse et dépression

La RP diminue l'anxiété et la dépression associées avec la BPCO (GOLD, niveau de preuve A). Dans une étude d'observation, un programme de 4 semaines, faite selon les directives ATS/ERS, diminuait les symptômes de dépression, mesurés selon les critères dans le 'Hospital Anxiety and Depression Scale' (HADS) ( $p = 0,002$ ) et réduisait de 10,4% la prévalence de dépression ( $p = 0,017$ ) (Bratas 2010).

### Progression de la maladie

Avec la RP la mortalité diminue (GOLD, niveau de preuve B).

Selon ATS/ERS, la RP n'a pas d'effet sur la progression de la BPCO mesurée avec le VEMS, mais est bien efficace quand on interprète la progression d'une manière plus large (en incluant les symptômes, la tolérance à l'exercice, la situation de santé) (ATS/ERS).

Par contre, une étude (Stav 2009) a démontré que dans les patients qui suivaient un programme de RP pendant 3 ans, le déclin du VEMS était significativement moins prononcé que dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ). La tolérance à l'exercice s'améliorait déjà à court terme et se maintenait pendant toute la période de l'étude ( $p < 0,01$ ). Après 3 ans le BMI baissait dans les contrôles, tandis que dans le groupe RP il y avait une légère hausse ( $p < 0,05$ ).

Les effets de la RP ne sont pas seulement liés à l'entraînement physique (inclusif entraînement d'effort) mais aussi à la relaxation, aux techniques de respiration et à la psychothérapie (OMS, niveau 3), et peut-être aussi à l'éducation (OMS, niveau 4).

### Evaluation économique

Selon les guides de pratique, la balance coût-efficacité semble être positive (ATS/ERS). Il y a une tendance à la baisse en ce qui concerne les jours d'hospitalisation quand les patients BPCO suivent un programme de RP, par rapport aux années précédentes (NICE Ia; GOLD, evidence A).

Selon OMS la RP a un effet positif sur la l'utilisation des soins médicopharmaceutiques (niveau 1).

La littérature internationale (surtout en provenance du Canada, de la Grande-Bretagne et des États-Unis) démontre de façon concordante que la réhabilitation pulmonaire est coût-efficace. La réhabilitation pulmonaire est soit plus efficace et moins chère que le traitement standard, ou coût-efficace sur base des seuils généraux de coût-efficacité (Ruchlin 2001, Nowak 2005, Dal Negro 2008, Golmohammadi 2004, Hodgkin 1990, Molken 1992). Le fait que l'intervention soit coût-efficace provient de la diminution des jours d'hospitalisation (et donc diminution des coûts associés) et de l'augmentation de la qualité de vie des patients, ce qui fut prouvé pour différents degrés de gravité de BPCO. Aucune évaluation économique n'a pu identifier le composant le plus coût-efficace dans un programme de réhabilitation ou a étudié le rapport de coût-efficacité à long terme.

### Durée optimale d'un programme de RP

Dans une revue systématique (Beauchamp 2011) on a étudié l'effet de la durée de la réhabilitation pulmonaire sur plusieurs critères thérapeutiques. Au plus le programme était étendu (=durée), au plus la qualité de vie s'améliorait. Les résultats sur la tolérance à l'exercice étaient moins clairs. L'article, ne groupant que 5 études, conclut qu'il n'y pas moyen de se prononcer sur la durée optimale de la RP.

Selon un ECR longitudinale récent (Spencer 2010) chez des patients avec BPCO modérée qui suivaient un programme de réhabilitation pulmonaire pendant 8 semaines la tolérance à l'exercice s'améliorait, ainsi que la qualité de vie. L'effet se maintenait jusque 12 mois après le traitement, à condition qu'ils fassent encore des exercices hebdomadaires supervisés ou des exercices à la maison (Spencer 2010).

### Quelle est la place de l'autothérapie ?

S'agissant de l'autothérapie, les études disponibles sont rares. Une étude réalisée en Irlande du Nord s'est penchée sur le rapport coût-efficacité de l'autothérapie (à savoir, une consultation avec un pharmacien consistant en : une éducation à propos de la BPCO et des médicaments, une sensibilisation à l'importance de l'observance thérapeutique, de la technique d'inhalation, de la gestion des symptômes de la BPCO via des exercices et des techniques de respiration) par comparaison avec la prise en charge ordinaire (Khdour 2011). L'autothérapie est plus efficace et moins onéreuse que la prise en charge ordinaire et s'accompagne d'une diminution du nombre des journées d'hospitalisation, des cas d'hospitalisation dans les services d'urgences et des consultations avec le médecin traitant. On n'a pas évalué les composantes du programme qui contribuent le plus au rapport coût-efficacité. Cette étude a recruté des patients dans un seul centre et ses résultats ne peuvent dès lors pas être généralisés tels quels. Une limitation supplémentaire de cette étude réside dans le fait que seuls les coûts médicamenteux et du traitement des exacerbations ont été calculés.

Ci-après, nous passons en revue successivement les différentes **composantes d'un programme de revalidation pulmonaire** qui ont été abordées dans la revue de la littérature : l'exercice physique, l'éducation, les interventions psychosociales et comportementales de même que les conseils nutritionnels.

#### 2.4.1.1. Exercice physique

Le 'British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Group' a publié en 2009 des recommandations pour la kinésithérapie pour des patients adultes souffrants de pathologies respiratoires. Une partie de ces recommandations couvre la BPCO. En ce qui concerne la réhabilitation pulmonaire il est mentionné que :

- Le programme doit contenir des exercices afin d'entraîner les muscles locomoteurs (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1++, niveau de recommandation A)
- Le programme doit contenir des exercices afin d'entraîner les muscles des membres inférieurs et supérieurs (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1++, niveau de recommandation A)

Ces directives sont aussi reprises dans OMS et SPLF, et y sont plus spécifiées :

- Dans le cadre d'une RP, un réentraînement des muscles des membres inférieurs doit être réalisé (SPLF, niveau de recommandation G1+).

- Il doit être proposé d'associer des exercices d'endurance et de force (SPLF, niveau de recommandation G2+)
- L'intensité de l'entraînement doit être adaptée à la condition physique du patient, la faisabilité et la sécurité. Si le patient est capable de le tolérer, un entraînement physique très intensif peut être instauré (OMS).
- Il n'y a pas de modalité préférentielle de réentraînement, néanmoins, il est recommandé d'utiliser une intensité de 50% à 80% de la puissance maximale aérobie ou à la fréquence cardiaque cible, avec une durée de 30 à 45 minutes par séance, 3 à 5 fois par semaine, pour un total minimum de 12 à 30 séances pour le programme (SPLF, OMS).
- Si on a obtenu un effet maximal on peut réduire la fréquence (2x par semaine) afin de maintenir le niveau atteint ; l'intensité doit être maintenue (OMS).
- La durée du programme dépend des objectifs à réaliser, les caractéristiques du patient et l'aspect coût-efficacité. Une durée de 8-12 semaines avec au moins 3 sessions par semaine (un minimum de 24 sessions au total) semble être nécessaire pour un résultat satisfaisant (OMS).
- Quand le patient ne supporte pas un entraînement très intensif (>70% de la capacité maximale) ou quand cet entraînement est considéré comme risqué, on peut mettre en place un entraînement à faible intensité de longue durée ; on peut éventuellement considérer des exercices intermittents complémentaires ou d'endurance (OMS).
- Entraînement à intervalle peut être considéré afin d'améliorer la tolérance à l'exercice pour des patients qui ne supportent pas les exercices de longue durée (OMS).
- La puissance d'entraînement sera adaptée au fur et à mesure des progrès du patient (SPLF, niveau de recommandation G2+ ; OMS), en ajustant la résistance pour maintenir la fréquence cardiaque au niveau de la fréquence cible (SPLF) ou au fur et à mesure de la dyspnée et de l'effort (score Borg de 5-6/10 ; OMS).
- L'entraînement en résistance des muscles des jambes peut être considéré comme un supplément ou un programme alternatif pour les patients dont la force musculaire est fortement réduite, chez qui les activités de la vie quotidienne sont problématiques, et chez les patients pour lesquels des exercices de longue durée sont impossibles à cause des limitations ventilatoires (OMS).
- Chez les patients ayant une sévère intolérance à l'exercice, notamment, après une exacerbation ou un séjour en réanimation, l'électrostimulation des membres inférieurs peut être proposée (SPLF, niveau de recommandation G2+).
- Il est proposé d'associer au réentraînement des membres inférieurs, un réentraînement des membres supérieurs (SPLF, niveau de recommandation G2+; OMS).

Le niveau de preuve des recommandations pour l'entraînement physique peut être résumé comme suit :

- Le réentraînement à l'effort isolé, comme complément au traitement de base (médicamenteux), mène chez des patients BPCO plus âgés (âge moyen 65 ans) stade GOLD III (VEMS 1,06 l, 44% prévu) :
  - A une amélioration de la tolérance à l'effort (OMS, niveau 1)
  - Probablement à une diminution de la dyspnée (OMS, niveau 2)
  - Eventuellement à une augmentation de la qualité de vie (OMS, niveau 3).
- Les effets du réentraînement d'effort isolé sur la qualité de vie semblent moins prononcés que ceux d'une RP multicomposante (OMS, niveau 1)
- Un entraînement plus intensif mène à une amélioration plus forte qu'un programme de faible intensité chez des patients BPCO modérée (GOLD II) (OMS, niveau 2)
- Les patients BPCO sévères (GOLD III) ne sont en général pas capables d'atteindre une intensité haute pendant les exercices de longue durée (OMS, niveau 3)
- Avec des programmes d'intensité faible (50-60% de la capacité maximale) on peut obtenir des améliorations pertinentes chez des patients BPCO sévère (GOLD II en III) en ce qui concerne la dyspnée et la qualité de vie (OMS, niveau 2).
- La fréquence optimale est peu étudiée, 3x par semaine semble être la moyenne (OMS, niveau 2)
- Une durée minimale est 6 semaines; un programme de plus longue durée (jusque 18 mois) mène à des résultats plus importants chez des patients avec BPCO (OMS, niveau 1; GOLD, niveau de preuve B). Chez des patients avec un VEMS <35% un programme de < 6 mois est probablement sous-optimal (OMS, niveau 1).
- Après RP les effets restent visibles (bien que diminuant) sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie jusque 12 mois (OMS, niveau 1) ou 18 mois (OMS, niveau 3).

- Le réentraînement à intervalle mène chez des patients BPCO (+ GOLD III) :
  - à une amélioration de la tolérance à l'effort (OMS, niveau 2)
  - à une diminution de la dyspnée (OMS, niveau 2)
  - probablement à une augmentation de la qualité de vie (OMS, niveau 3)
 Ces effets sont comparables à l'entraînement à plus longue durée (OMS, niveau 3).
- L'entraînement en résistance peut augmenter la force musculaire chez des patients BPCO, ce qui augmente éventuellement la distance de marche (OMS, niveau 2).
- Les effets de l'entraînement en résistance sur la qualité de vie sont comparables avec ceux de l'entraînement de longue durée (OMS, niveau 2).
- L'entraînement des membres supérieurs augmente la force musculaire et la tolérance à l'effort (OMS, niveau 2)

Le guide de pratique de BTS contient outre des précisions explicites sur la RP une série de recommandations par rapport à la position, aux aides à la marche, aux techniques respiratoires, aux mesures en cas d'anxiété et panique, aux exercices pratiques, à l'entraînement des muscles respiratoires, aux techniques pour désencombrer les voies respiratoires et à l'entraînement de la musculature pelvienne. Une partie des recommandations est reprise dans d'autres guides de pratique (SPLF, NICE, OMS, GOLD), sous la section 'réhabilitation pulmonaire'.

#### 2.4.1.2. Education

Bien qu'on accepte que l'éducation est un aspect essentiel dans les soins des patients avec une maladie chronique, le rôle d'éducation pour les patients BPCO est peu évalué (GOLD).

Selon OMS et GOLD un programme éducatif doit se focaliser sur les principes suivants : transmettre la connaissance essentielle, l'apprentissage des techniques nécessaires, communiquer les renseignements concrets afin de pouvoir indépendamment modifier ou changer la thérapie, ou changer le comportement, l'apprentissage des techniques et méthodiques de changement de comportement (y inclus sevrage tabagique), supporter la prise de responsabilité du patient, avis sur les circonstances dans lesquelles il est nécessaire de demander assistance et des discussions sur la fin de vie. De cette description, il est bien clair que l'OMS et GOLD comprennent dans l'éducation et l'autogestion plutôt l'entièreté de la réhabilitation que l'éducation seule.

Il est recommandé de rédiger un programme éducatif appartenant à la réhabilitation pulmonaire (SPLF, niveau de recommandation G2+), et aussi à tout aspect du soin propre à la BPCO (GOLD). Des messages éducatifs peuvent être communiqués à diverses occasions et doivent figurer dans toute consultation, en faisant le diagnostic et le suivi thérapeutique (GOLD).

L'éducation seule n'améliore pas la tolérance d'effort ou la fonction pulmonaire (GOLD, niveau B), mais peut bien contribuer à améliorer la technique, la façon de gérer la maladie et l'état de santé.

Les effets de l'éducation du patient sur la pathologie se manifestent surtout en cas de sevrage tabagique (GOLD, niveau A; voir partie 3). L'éducation améliore aussi la réponse sur les exacerbations (GOLD, niveau A). Des discussions précoces sur l'approche de la fin de vie peuvent contribuer à la compréhension et aux décisions thérapeutiques effectives à la fin de vie (GOLD, niveau B).

Il y a différentes formes d'éducation : passant de l'information par écrit, aux sessions informatives, jusqu'aux ateliers pendant lesquels les patients apprennent des techniques. L'éducation est le plus effectif quand elle prend un caractère interactif dans des groupes restreints (GOLD, niveau de preuve B).

Le nombre de recommandations concrètes liées à l'éducation est plutôt limité : Il est recommandé d'utiliser un instrument diagnostique afin de déterminer les besoins éducatifs (SPLF, niveau de recommandation G2+). Dans la pratique il s'agit surtout des thèmes suivants : connaissance de la pathologie, traitement en cas d'exacerbations et traitement chronique, signes précoces de décompensation, sevrage tabagique, mesures en cas de dyspnée et activités physiques (SPLF, niveau de recommandation G2+; GOLD). La SPLF y ajoute la sexualité; selon GOLD il faut aussi envisager les mesures palliatives.

### 2.4.1.3. Interventions psychosociales et comportementales

La qualité de vie de patients BPCO est diminuée par rapport à une population globale. Cette diminution de qualité de vie est liée aux limitations fonctionnelles dans la vie quotidienne, suivi par le bien-être psychique et le fonctionnement social (OMS, niveau 2, niveau de preuve B-D).

Aucun déterminant connu n'est assez fort pour déterminer suffisamment la qualité de vie en cas de BPCO. La comorbidité a une influence importante (OMS, niveau 2, niveau de preuve B)

Des patients souffrant de BPCO sévère souffrent aussi plus fréquemment de dépression et d'angoisse, que des patients non BPCO. En cas de BPCO légère ou modérée il n'y a pas un lien pareil (OMS, niveau 3, niveau de preuve B).

La souffrance psychologique pour le patient et son entourage peut être allégée en introduisant un programme de thérapie cognitive/de comportement (SPLF, niveau de recommandation G2+; OMS, niveau 2-3, niveau de preuve B). Aussi les patients atteints de BPCO légère (GOLD I en II) peuvent profiter de cette approche (OMS, niveau de recommandation 3, niveau de preuve C).

Le soin (psychosocial) du patient BPCO doit aussi impliquer le partenaire (ou le réseau social) et doit tenir compte avec le niveau de coping et le support de l'entourage social (OMS).

Les patients BPCO souffrant d'une co-pathologie psychiatrique comme une dépression ou des troubles anxieux doivent être traités spécifiquement, ou bien par le médecin traitant, ou ils doivent être renvoyés vers un psychologue ou un psychiatre (OMS). Après confirmation du diagnostic de la dépression, un traitement antidépresseur s'impose (SPLF, niveau de recommandation G2+; OMS, niveau 2-3).

Un traitement aux antidépresseurs doit être envisagé pour d'autres patients BPCO avec des troubles psychiques (SPLF, niveau de recommandation G1+; OMS, niveau de preuve 2-3).

### 2.4.1.4. Conditions nutritionnelles

Un état nutritionnel en déclin se manifeste dans 6,5% des patients avec un VEMS > 80% (GOLD I), 10,5% dans les patients GOLD II et 13% en cas de VEMS < 50% (OMS, niveau 2, niveau de preuve B).

Un état nutritionnel déficient dans des patients souffrant d'une BPCO modérée, sévère ou très sévère (GOLD II-IV) est inversement corrélé à la qualité de vie, la façon de fonctionner en général et augmente le risque d'hospitalisation (OMS). Le risque de décès est légèrement accru pour les patients GOLD III. Pour les patients dans un état moins grave il n'y a pas cette relation (OMS). Une réduction significative du BMI est un facteur de risque indépendant de mortalité (GOLD, evidence A). Une perte de poids (> 3 unités BMI) augmente le risque de décès pour des patients BPCO aussi bien que chez des patients sans BPCO (OMS, niveau 2, niveau de preuve B).

L'évaluation de l'état nutritionnel de patients souffrant de BPCO doit inclure le BMI ainsi que l'évolution du poids. En cas d'un BMI de  $\leq 21$  et/ou une perte de poids non intentionnelle de >10% au courant de 6 mois ou > 5% après 1 mois (après exclusion d'autres causes), ainsi que pour les patients BPCO dans le stade GOLD II-IV, l'analyse de composition corporelle est indiquée (OMS, niveau de recommandation 2, niveau de preuve B-D).

L'examen de la composition corporelle doit être pris en considération chez des patients avec une BPCO sévère et très sévère (GOLD III-IV) avec maintien de poids corporel mais qui souffrent de limitations dans la vie quotidienne (OMS, niveau de recommandation 2, niveau de preuve B).

Suivre un programme d'entraînement physique comprend prise de nourriture accrue, surtout en cas de malnutrition (BMI < 21; perte de poids de > 10% pendant les derniers 6 mois ; 'lean body mass' se situant au < 25<sup>e</sup> percentile) (SPLF, niveau de recommandation G1+; OMS).



Les patients en état nutritionnel déficient doivent combiner des suppléments nutritionnels oraux et l'entraînement physique, parce que ces mesures mènent à une prise de poids et augmentent la masse musculaire (SPLF, niveau de recommandation G1+; OMS)

Pour les patients souffrant de BPCO, il ne faut aller à la recherche de moyens pour faciliter la perte de poids (SPLF, niveau de recommandation G1-). Stabilisation du poids en cas de BPCO modérée à sévère et un BMI  $\geq 25$  favorise la survie. Une intervention diététique n'est indiquée au cas où il faut une réduction de poids pour d'autres raisons médicales (OMS).

Si une intervention diététique est indiquée pour des patients BPCO avec un BMI  $> 30$ , le traitement se concentre sur une perte de poids avec maintien de masse musculaire par un entraînement physique tout en respectant une prise adéquate de protéines et des sources d'énergie (OMS).

## Conclusion

### Réhabilitation pulmonaire en général

Selon la plupart des directives les éléments de la réhabilitation pulmonaire (RP) sont :

- (1) l'exercice physique,
- (2) l'éducation thérapeutique personnalisée et support du sevrage tabagique,
- (3) l'assistance psychosociale,
- (4) l'avis nutritionnel.

Certaines guides de pratique (entre autre GOLD) recommandent la RP pour tout patient, tandis que les autres réservent la RP pour les patients avec une capacité respiratoire insuffisante ou des patients avec des limitations fonctionnelles. Le sevrage tabagique reste important, ainsi que la motivation du patient.

### Qu'est-ce que le patient peut attendre comme résultat ?

- Il y a un niveau de preuve convainquant pour une diminution de la dyspnée. Selon la littérature récente un programme RP de quelques semaines améliore la tolérance à l'effort et la qualité de vie.
- Sous RP on voit s'améliorer les épisodes d'anxiété et de dépression.
- La RP retarde la détérioration des paramètres respiratoires (VEMS).
- La balance coût – efficacité est positive pour la RP.
- Les résultats d'une RP à longue durée se maintiennent jusque 12 mois après l'arrêt du programme.

## 2.4.2. Avis de l'expert

### 2.4.2.1. Qu'est ce que la réhabilitation respiratoire ?

Il n'existe pas de consensus à propos de la définition de la réhabilitation pulmonaire.

Plusieurs définitions de la réhabilitation pulmonaire existent. Ces définitions sont relativement complexes ce qui concourt probablement à l'absence de vision claire de ce qu'est la réhabilitation respiratoire dans la communauté médicale et paramédicale. Afin de clarifier cette définition, il est utile de répondre aux questions suivantes, limitées ici au contexte de la BPCO.

#### 2.4.2.1.1. A qui s'adresse la réhabilitation pulmonaire ?

Aux patients restant symptomatiques ou présentant une limitation dans leurs activités habituelles liée à la BPCO, malgré un traitement médicamenteux bien mené.

#### 2.4.2.1.2. Pourquoi ces patients peuvent-ils rester symptomatiques malgré un traitement pharmacologique bien mené ?

Parce que le traitement pharmacologique ne permet pas de supprimer les anomalies anatomo-pathologiques liées à la BPCO concourant à la genèse de ces symptômes mais aussi et surtout parce que d'autres éléments importants concourent aux symptômes des patients et en particulier à la dyspnée, symptôme cardinal dans la BPCO. Retenons surtout le déconditionnement physique, présent chez une majorité de patients dès les stades précoces de la maladie, la sarcopénie, l'anxiété et la dépression.

Malgré l'importance de ces facteurs participant aux symptômes des patients souffrant de BPCO, il faut souligner qu'un préalable à l'établissement d'un programme de réhabilitation respiratoire est l'optimisation du traitement pharmacologique. Celle-ci permettra en effet un entraînement à l'exercice à une intensité supérieure et donc des effets d'entraînement physiologiquement plus importants.

#### 2.4.2.1.3. Dans ce contexte, quels sont les buts et moyens de la réhabilitation respiratoire ?

##### ***Empowerment***

La réhabilitation respiratoire a pour but de réduire les symptômes liés à la BPCO, particulièrement la dyspnée et ainsi d'améliorer la qualité de vie et la participation sociale des patients. Par ailleurs, la réhabilitation respiratoire vise également à redonner au patient un rôle central dans la prise en charge de sa maladie, à devenir plus indépendant dans ses activités quotidiennes et moins dépendant des professionnels de santé et de ressources médicales coûteuses.

##### ***Multidisciplinaire → prise en charge adaptée***

Ceci est réalisé par une approche pluridisciplinaire individualisée en fonction d'une évaluation initiale, permettant d'identifier les éléments contribuant aux symptômes et pouvant faire l'objet d'une prise en charge adaptée. Celle-ci comprend toujours un programme de réentraînement à l'exercice, une éducation à l'économie du mouvement, aux enjeux nutritionnels, ainsi qu'à l'importance du sevrage tabagique et des traitements médicamenteux, traités ailleurs. En fonction des besoins, une approche nutritionnelle, psychologique et l'adaptation d'aides matérielles à la déambulation peuvent être incluses au programme.

#### 2.4.2.2. Indications

La population cible proposée par diverses recommandations émanant de sociétés nationales ou internationales décrite plus haut (patients restant symptomatiques ou présentant une limitation dans leurs activités habituelles liée à la BPCO, malgré un traitement médicamenteux bien mené) est potentiellement énorme. On considère habituellement que la BPCO atteint plus de 500.000 patients en Belgique.

Par ailleurs, ni l'âge, ni la sévérité de la maladie ou du handicap respiratoire, ni le statut fumeur ou non du patient ne doivent être des critères de sélection. Pour les patients fumeurs, une aide au sevrage tabagique doit par contre être offerte dans le cadre d'un programme de réhabilitation respiratoire.

Bien que tous les patients souffrant de BPCO ne soient pas symptomatiques ou limités par leur maladie malgré un traitement bien mené, il est donc évident que les besoins en terme de réhabilitation respiratoire sont importants. L'expert est d'avis que dans le cadre d'une offre et de budgets limités, une approche graduelle basée sur l'importance du handicap respiratoire devrait être préconisée. Ceci est discuté au paragraphe 2.4.2.9.

Deux écueils sont importants : la distance et la motivation intrinsèque.

La motivation du patient est importante et dans l'expérience de l'expert, le manque de motivation et l'éloignement du domicile sont les deux écueils les plus fréquents à l'enrôlement dans un programme de réhabilitation respiratoire.

### 2.4.2.3. Effets d'un programme de réhabilitation (Nici 2006, Ries 2007, National Clinical Guideline Centre 2010)

Il est démontré qu'un programme de réhabilitation permet de

- diminuer la dyspnée à l'exercice et dans les activités quotidiennes.
- améliorer la tolérance et la capacité d'exercice, que celle-ci soit évaluée sur base d'un effort incrémental maximal, d'un test d'endurance ou d'un test de marche.
- améliorer la qualité de vie, en réduisant la dyspnée et la sensation de fatigue, les répercussions émotionnelles de la maladie, le niveau d'activité.

Ces effets sont démontrés par plusieurs études randomisées et contrôlées.

Des études randomisées contrôlées ont montré des effets inconstants sur la diminution du nombre de jours d'hospitalisation. Un effet bénéfique sur la survie n'a pas pu être démontré formellement bien qu'il soit démontré qu'un programme de réhabilitation pulmonaire améliore l'indice BODE qui est un indicateur valide du risque de mortalité dans la BPCO. Une méta-analyse récente tend par ailleurs à démontrer qu'un programme de réhabilitation institué après une hospitalisation pour exacerbation de BPCO diminue la probabilité de ré-hospitalisation et améliore la survie (Puhan 2011).

Il est également important de souligner que l'effet d'un programme de réhabilitation respiratoire est largement supérieur à celui d'un traitement bronchodilatateur à longue durée d'action sur la dyspnée, la capacité d'exercice et la qualité de vie.

Dans le contexte du système de santé britannique, il a par ailleurs été démontré qu'un programme de réhabilitation respiratoire avait un rapport coût-bénéfice avantageux (Griffiths 2001). En Belgique, une analyse réalisée dans le cadre de la convention réhabilitation pulmonaire avait également montré un rapport coût-bénéfice très favorable (Decramer 2003).

### 2.4.2.4. Quels sont les composants nécessaires d'un programme de réhabilitation pulmonaire ? (Nici 2006, Ries 2007, National Clinical Guideline Centre 2010)

Les composants nécessaires d'un programme de réhabilitation pulmonaire sont :

1) entraînement à l'exercice, 2) éducation, 3) nutritionnel, 4) psychosociale, 5) ergothérapie.

#### 2.4.2.4.1. Entraînement à l'exercice

L'entraînement à l'exercice doit faire partie de tout programme de réhabilitation respiratoire. Toutes les recommandations sur le sujet soutiennent cette affirmation, soutenue par de nombreuses études.

L'entraînement à l'exercice peut comporter plusieurs modalités.

##### 2.4.2.4.1.1. L'entraînement en endurance des muscles locomoteurs

Entraînement en endurance : L'entraînement en endurance des muscles locomoteurs devrait comporter 30 à 40 minutes d'exercices effectifs par séance, à raison de 3 séances par semaine. Ces exercices peuvent être réalisés sur cyclo-ergomètre ou sur tapis roulant. Une intensité élevée (60-80% de la charge maximale atteinte au test à l'effort incrémental) a été recommandée dans les années '90, sur base d'études démontrant un effet physiologique plus important avec de telles intensités qu'avec un programme d'entraînement à plus faible intensité. Par effet physiologique, on entend en particulier la réduction de l'acidose lactique et de la ventilation à l'effort. D'autres travaux ont cependant démontré qu'une intensité élevée était un objectif difficile à réaliser pour de nombreux patients et que des exercices de plus faible intensité permettent également des bénéfices significatifs en terme d'amélioration de la capacité et de la tolérance à l'exercice ainsi que d'amélioration de la qualité de vie. Compte tenu du fait qu'il existe un rationnel élevé pour penser que plus l'effet physiologique est important, plus les objectifs du programme de réhabilitation seront atteints, on recommande d'entraîner les patients à une intensité aussi élevée que possible (Nici 2006).

Entraînement en intervalle : Chez des patients très dyspnéiques, il peut être impossible de réaliser 30 minutes d'exercice ininterrompu. L'entraînement en intervalles (périodes courtes d'exercice à intensité relativement élevée entrecoupées de période de repos ou d'exercice à faible intensité) peut être dans ces cas une alternative intéressante pour remplir les objectifs de durée d'entraînement grâce à une

meilleure tolérance, avec des résultats similaires en terme d'objectifs thérapeutiques comme le montre une méta-analyse récente (Beauchamp 2010).

#### **2.4.2.4.1.2. L'entraînement en résistance des muscles locomoteurs**

L'entraînement en résistance (strength training des anglo-saxons) des muscles locomoteurs peut être un complément à l'entraînement en endurance. Utilisé seul, l'entraînement en résistance permet d'améliorer la force et la masse des groupes musculaires entraînés. Par contre l'effet sur la dyspnée, la capacité d'exercice et la qualité de vie sont inconstants et d'amplitude moindre que ceux obtenus avec un entraînement en endurance. L'entraînement en résistance apparaît donc peu utile comme stratégie unique d'entraînement musculaire en réhabilitation respiratoire mais doit plutôt être envisagé en supplément à l'entraînement en endurance, même si les études comparant l'effet de cette stratégie à un entraînement en endurance seul montrent peu de bénéfices sur la dyspnée, la qualité de vie ou la capacité d'exercice. Il faut noter que les patients inclus dans ces études ne l'ont pas été sur base d'une faiblesse musculaire.

Une stratégie logique est de proposer un entraînement en résistance en association à un entraînement en endurance chez les patients présentant une faiblesse musculaire. La prévalence de la faiblesse des quadriceps est élevée dans une population de BPCO, tendant à augmenter avec la sévérité de la maladie et atteignant 40% chez les patients souffrant de BPCO très sévère (stade IV de GOLD). La force des quadriceps est par ailleurs corrélée à la capacité d'exercice chez les patients souffrant de BPCO. Par ailleurs, chez les patients présentant une dyspnée très sévère empêchant de remplir les objectifs classiques d'un entraînement en endurance, l'entraînement en résistance permet d'obtenir des effets au prix d'un stress ventilatoire et d'une dyspnée moindres. L'entraînement en résistance d'un groupe musculaire comprend en général 2 à 3 séries de 6 à 12 répétitions à une intensité correspondant à 50-80% de la répétition maximale (1RM).

#### **2.4.2.4.1.3. L'entraînement des muscles des membres supérieurs**

L'entraînement des muscles des membres supérieurs et particulièrement de la ceinture scapulaire est également proposé en supplément à l'entraînement des muscles locomoteurs dans certains programmes de réhabilitation pulmonaire. Beaucoup de patients souffrant de BPCO se plaignent d'une dyspnée importante lors d'activités entreprenant les membres supérieurs. On a pu démontrer qu'un entraînement des membres supérieurs permettait de réduire la dyspnée et les besoins ventilatoires durant ce type d'activités.

#### **2.4.2.4.1.4. L'entraînement des muscles respiratoires**

L'entraînement des muscles respiratoires peut aussi être utile dans le programme de réhabilitation respiratoire de certains patients. Il doit être envisagé comme un supplément à l'entraînement des muscles locomoteurs. Dans ce contexte, une revue systématique récente montre que l'entraînement des muscles inspiratoires permet d'augmenter leur force et leur endurance. Toutefois, il n'y a pas d'effet clairement démontré sur la dyspnée, bien qu'on observe une tendance franche à sa diminution. Les auteurs de cette revue systématique concluent également qu'il y a des arguments importants pour penser que l'entraînement en résistance des muscles respiratoires soit utile dans la catégorie de patients BPCO limités à l'exercice par des facteurs ventilatoires et présentant une faiblesse de la musculature respiratoire (Gosselink 2011). L'avis de l'expert est que l'entraînement des muscles respiratoires est plus probablement utile chez des patients dont les muscles respiratoires présentent une faiblesse des muscles respiratoires qui n'est pas seulement liée à un désavantage mécanique, lié à la distension pulmonaire ; l'exemple le plus caricatural est la myopathie cortisonique.

#### **2.4.2.4.1.5. Cas particulier des patients présentant une maladie ou une dyspnée très sévère**

Comme déjà signalé, les patients présentant une maladie très sévère peuvent avoir des difficultés à remplir les objectifs d'un entraînement en endurance, tant en terme de durée par séance que d'intensité.

D'une manière générale, l'administration d'oxygène au cours des séances permet de diminuer la dyspnée et d'augmenter la charge imposée. Ceci est d'ailleurs valable également pour des patients souffrant de maladie moins sévère et il est recommandé d'entraîner les patients sous oxygène dès lors qu'ils présentent une désaturation à l'exercice. Certains recommandent même l'usage systématique de l'oxygénothérapie durant les séances d'entraînement à l'exercice en l'absence de désaturation nette à l'exercice, bien que les données soutenant cette attitude soient de qualité moindre.

Comme déjà discuté également, l'entraînement en endurance par intervalles (interval-training) et l'entraînement en résistance sont associés à un stress ventilatoire moindre que l'entraînement en endurance classique et permettent des résultats similaires à ce dernier.

D'autres techniques ont été proposées pour diminuer la dyspnée et permettre un entraînement à intensité suffisante, comme la ventilation non invasive ou l'entraînement sous mélange gazeux contenant de l'hélium (Heliox) dont la faible densité permet de diminuer le travail des muscles respiratoires. Ces techniques sont cependant difficiles à mettre en œuvre, demandent un personnel spécialisé et sont coûteuses. Dans l'opinion de l'expert, elles ne se justifient actuellement pas ; une exception pourrait être la réhabilitation respiratoire de patients en attente de transplantation pulmonaire.

Récemment également, le renforcement des muscles locomoteurs par électro-stimulation a été proposé comme appoint à un programme de réhabilitation respiratoire. De l'avis de l'expert, cette modalité ne doit pas être envisagée que dans des cas particuliers. Même si on a pu démontrer des effets positifs sur la force musculaire, elle ne doit pas détourner le programme de son but principal qui est l'augmentation de l'activité physique des patients dans leur quotidien. Cette modalité thérapeutique peut par contre être envisagée dans le cadre d'une prise en charge précoce chez des patients hospitalisés aux soins intensifs pour une exacerbation de leur maladie.

Au total, l'entraînement à l'exercice est donc la pierre angulaire de tout programme de réhabilitation respiratoire; il comprend au minimum un entraînement en endurance des muscles locomoteurs, mais d'autres modalités peuvent être utiles, particulièrement chez des patients plus sévères. Tant la sélection des modalités d'entraînement que l'intensité imposées à chacune de ces modalités relèvent d'un bilan préalable au programme de réhabilitation respiratoire, analysé par un médecin pneumologue jouissant d'une expertise dans le domaine.

#### **2.4.2.4.2. Education**

L'éducation du patient fait partie intégrante de tout programme de réhabilitation. Il faut insister ici sur le fait que l'interaction avec des spécialistes médicaux ou paramédicaux compétents dans le domaine au cours de chacune des sessions de réhabilitation pulmonaire amènera le plus souvent à une meilleure information du patient sur la maladie, sur l'importance des divers traitements mais aussi sur les stratégies à adopter face aux situations désagréables que le patient peut vivre en raison de sa maladie (exacerbations, dyspnée aiguë par exemple). Cette interaction sera d'autant plus utile au patient que les intervenants connaissent bien la problématique eux-mêmes.

Des séances structurées d'éducation au patient sont cependant le plus souvent intégrées aux programmes de réhabilitation respiratoire. Compte tenu de ce qui précède, il est cependant difficile d'évaluer l'effet de la composante "éducation" dans un programme de réhabilitation respiratoire (Ries 2007). On insiste de plus en plus sur la nécessité de passer de séances d'information didactiques à des séances permettant au patient de faire face de manière autonome aux aléas liés à sa maladie (« self-management » des anglo-saxons) (Nici 2006), qui nécessitent une prise en charge individualisée.

#### **2.4.2.4.3. Interventions nutritionnelles**

On observe fréquemment des anomalies nutritionnelles chez les patients souffrant de BPCO. Ainsi, on observe fréquemment un indice de masse corporelle inférieure à la norme; ceci est retrouvé chez au moins 30% des patients présentant une BPCO modérée à sévère (stade II et III de GOLD). La perte de masse musculaire est fréquente chez ces patients bien que non limitée à ceux-ci; la mesure de l'indice de masse corporelle est donc un reflet imparfait de la masse musculaire des patients BPCO. Le statut nutritionnel peut ainsi contribuer à l'intolérance à l'effort et à la dyspnée des patients BPCO. De plus, on sait qu'un indice de masse corporelle abaissé ainsi qu'une perte pondérale sont des éléments associés à une mortalité majorée chez les patients BPCO. Par ailleurs, un gain de poids chez les patients souffrant de BPCO est associé à une amélioration du pronostic vital. Compte tenu également des besoins caloriques associés à l'entraînement à l'exercice inclus dans les programmes de réhabilitation respiratoire, il existe donc un rationnel pour inclure une intervention nutritionnelle dans

un programme de réhabilitation respiratoire. Cependant, une revue systématique des études randomisées évaluant les interventions nutritionnelles dans la BPCO n'a pas permis de démontrer un bénéfice de ces interventions (Ferreira 2001). Il apparaît néanmoins raisonnable avant un programme de réhabilitation respiratoire d'évaluer l'état nutritionnel des patients afin d'adapter les conseils nutritionnels en fonction de celui-ci et des dépenses énergétiques liées au réentraînement à l'exercice. Une attention particulière est à apporter aux patients dénutris ou présentant une perte pondérale non volontaire.

#### 2.4.2.4.4. Interventions psychosociales

Les patients souffrant de BPCO rapportent fréquemment un état de détresse psychologique. Les symptômes dépressifs et anxieux sont particulièrement prévalents. Comme pour la composante éducative, évaluer l'effet d'interventions visant à prendre en charge l'anxiété et la dépression des patients BPCO n'est pas chose aisée sur le plan méthodologique en particulier. En effet, une prise en charge comportementale est souvent implicitement comprise dans tout programme de réhabilitation respiratoire. Par ailleurs, des programmes de réhabilitation respiratoire sans interventions psychologiques propres peuvent améliorer les symptômes anxio-dépressifs. Il apparaît comme pour l'éducation au patient qu'une prise en charge psychologique isolée est insuffisante à obtenir des effets significatifs. Par contre, une approche cognitivo-comportementale peut concourir à modifier les comportements ce qui peut aider à renforcer et prolonger les effets du programme de réhabilitation respiratoire (Ries 2007).

On insistera également sur le fait que la participation à un programme de réhabilitation respiratoire dans un centre dédié permet aux patients d'y rencontrer d'autres patients vivant une expérience similaire et concourt à briser leur isolement social, qui joue un rôle important de la genèse des symptômes dépressifs.

#### 2.4.2.4.5. Ergothérapie

Dans la convention « réhabilitation respiratoire » de l'INAMI actuellement limitée à 4 centres en Belgique, l'intervention d'un ergothérapeute est prévue dans chaque programme de réhabilitation respiratoire. Nous ne disposons que de peu de données scientifiques pour étayer le rôle de l'ergothérapeute en réhabilitation respiratoire. Une étude de Lorenzi et coll. suggère cependant que l'addition d'une prise en charge en ergothérapie à un programme de réhabilitation respiratoire permet d'augmenter le nombre d'activités quotidiennes que les patients BPCO peuvent mener (Lorenzi 2004). Le rôle rempli par les ergothérapeutes se confond souvent dans la composante éducative des programmes de réhabilitation respiratoire ayant fait l'objet d'études scientifiques. Son rôle est important pour l'éducation du patient à l'économie énergétique du mouvement dans les activités quotidiennes et dans l'information pour l'adaptation de l'environnement quotidien du patient. Il peut également évaluer - avec les autres intervenants médicaux et paramédicaux du programme - l'utilité d'aides extérieures comme des cadres de déambulation.

Il faut également insister sur le fait que tout programme de réhabilitation respiratoire doit également faire l'objet d'une évaluation des effets obtenus, en cours de programme pour adapter celui-ci aux besoins des patients sur base individuelle ainsi qu'en fin de programme afin d'adapter au besoin la structure d'un programme.

#### 2.4.2.5. Quelles sont la fréquence des séances et la durée optimales d'un programme de réhabilitation respiratoire ?

On s'accorde actuellement à dire qu'une fréquence de 3 séances hebdomadaires est nécessaire pour obtenir des effets d'entraînement ce qui est en accord avec les préceptes d'entraînement physique.

Pour répondre à la question de la durée optimale d'un programme de réhabilitation respiratoire, il est important d'envisager non seulement ses effets aigus mais également ses effets à long terme. Il n'y a actuellement pas de consensus sur la durée optimale d'un programme de réhabilitation respiratoire (Beauchamp 2011). Même si des programmes de courte durée (6-8 semaines) ont permis la démonstration d'effets positifs, les effets à plus long terme de ces programmes de courte durée sont moins connus et des données suggèrent que l'effet de programmes de plus longue durée (3 à 6 mois) est

maintenu plus longtemps que celui de programme plus courts. Ceci peut s'expliquer par le fait que le maintien de l'effet d'un programme sur le long terme nécessite des modifications du comportement des patients qui surviennent plus volontiers si le patient peut interagir plus longtemps avec les intervenants médicaux et paramédicaux participant au programme. Une publication du groupe de Leuven suggère d'ailleurs qu'un programme prolongé permet une augmentation de l'activité physique autonome quotidienne des patients plus importante qu'un programme plus court.

L'avis de l'expert est qu'un programme de réhabilitation respiratoire doit avoir une durée de 3 mois au moins. Dans certaines circonstances comme la préparation à la transplantation pulmonaire, un programme plus long peut se justifier (jusqu'à la transplantation dans le cas précis).

#### **2.4.2.6. Où un programme de réhabilitation respiratoire doit-il être conduit ?**

Bien que des programmes de réhabilitation respiratoire en hospitalisation ou en structures internes soient disponibles dans certains pays (Pays-Bas, France), ces programmes ne sont pas adaptés à la structure de soins telle qu'existant actuellement dans notre pays.

La majorité des données scientifiques concernant la réhabilitation respiratoire concerne des programmes effectués en ambulatoire, dans des structures hospitalières ou apparentées.

Quelques études ont cependant également montré qu'un programme de réhabilitation respiratoire effectué à domicile ou avec l'aide d'un kinésithérapeute local, sous la supervision d'un spécialiste hospitalier pouvait donner des résultats similaires. (Nici 2006, Ries 2007)

Il faut toutefois souligner que les programmes de réhabilitation menés à domicile étaient prescrits et suivis par un service de réhabilitation hospitalière et comprenaient pour l'étude la plus large en terme de patients recrutés une importante composante d'éducation avec sessions organisées à l'hôpital. Les deux autres études présentent le gros défaut de présenter une faible puissance statistique du fait du petit nombre de patients inclus. Enfin, une étude suggère qu'un programme de réhabilitation pulmonaire mené à domicile est insuffisant pour des patients sévèrement dyspnéiques (dyspnée MRC 5).

Au total, l'expert considère qu'une prise en charge ambulatoire en milieu spécialisé doit être recommandée. Elle permet une prise en charge en groupe qui offre également une dynamique positive, bien entendu difficile à quantifier en terme scientifique. Dans l'expérience de l'expert, les contacts qu'entretiennent les patients anciens avec les nouveaux dans un programme de réhabilitation représentent le meilleur argument pour définitivement emporter la conviction des nouveaux-venus quant au bien fondé d'un tel programme.

#### **2.4.2.7. Comment maintenir les effets bénéfiques d'un programme de réhabilitation respiratoire ?**

Il est démontré qu'en moyenne, les effets bénéfiques d'un programme de réhabilitation respiratoire tendent à s'amenuiser avec le temps. Ainsi, les effets sur la capacité d'exercice perdurent en moyenne une année. Les effets sur la dyspnée et la qualité de vie sont généralement maintenus plus longtemps. Peu d'études ont jusqu'ici analysé l'effet de stratégies visant à maintenir l'effet d'un programme de réhabilitation respiratoire. Ces études ont globalement eu des effets décevants.

L'avis de l'expert est que le plus sûr moyen de pérenniser les effets d'un programme est d'obtenir par son biais des changements comportementaux et une augmentation de l'autonomie des patients. Ceci représente cependant un objectif ambitieux qui ne peut être rempli par un simple programme d'entraînement à l'exercice de quelques semaines (Nici 2006).

#### **2.4.2.8. Quelle structure pour un programme de réhabilitation respiratoire ?**

De l'avis de l'expert, tout programme de réhabilitation respiratoire devrait idéalement comprendre:

- un médecin pneumologue ayant acquis une compétence spécifique en réhabilitation respiratoire. Celui-ci est responsable de la coordination du programme. En collaboration avec les pneumologues référents, il assure la sélection et le recrutement des patients. Il assure, éventuellement

- avec l'aide de kinésithérapeutes et autres paramédicaux du programme l'évaluation préalable au programme et établit le programme individuel de chaque patient. De même, il assure l'évaluation en cours de programme et après celui-ci ;
- un (équivalent temps plein permettant une disponibilité quotidienne en semaine) ou plusieurs kinésithérapeutes compétents dans les techniques de réhabilitation respiratoire ;
  - un ergothérapeute compétent dans la problématique des patients souffrant de maladies respiratoires chroniques ;
  - un diététicien ;
  - un psychologue ;
  - une infirmière spécialisée devrait idéalement pouvoir participer aux aspects éducationnels ;
  - un assistant social.

#### **2.4.2.9. L'organisation de la réhabilitation respiratoire dans le contexte du système de santé belge**

En Belgique, l'expérience de l'expert est que la réhabilitation respiratoire souffre d'un manque de connaissance et de reconnaissance. Ces manques sont pour large part responsables du fait que beaucoup de patients souffrant de BPCO dans notre pays ont des difficultés d'accès à un programme de réhabilitation respiratoire et l'expert souhaite que cette réunion de consensus soit l'occasion d'une prise de conscience amenant la mise en œuvre de mesures permettant d'améliorer l'accès à des soins de qualité.

La connaissance et l'information concernant la réhabilitation respiratoire relèvent bien entendu de plusieurs intervenants dans notre système de santé.

Il est cependant peu probable qu'une quelconque initiative visant à une meilleure information n'atteigne son but sans que l'on puisse assurer un accès à la réhabilitation respiratoire dans une structure adaptée à tout patient BPCO qui devrait en bénéficier.

Le nombre de médecins compétents en réhabilitation respiratoire est faible en Belgique. La compétence légale est fastidieuse à acquérir et n'apporte pas d'avantage spécifique à l'heure actuelle, à l'exception des 4 centres bénéficiant de la convention INAMI (KULeuven, UZ Gent, CHU Liège, Ste Ode) où la présence d'un médecin pneumologue compétent en réhabilitation respiratoire est requise. Cette convention permet une prise en charge globale et pluridisciplinaire. Elle devrait clairement pouvoir être étendue à d'autres centres ayant fait la preuve d'une compétence en réhabilitation respiratoire.

Depuis quelques années, il existe une nomenclature de kinésithérapie pluridisciplinaire sous la forme d'un K30 dédié, qui permet de faire mieux que ne le permet une séance de kinésithérapie classique mais qui reste loin de permettre une prise en charge pluridisciplinaire telle que décrite en 2.4.2.8. De plus cette prise en charge en K30 reste soumise à la coordination par un médecin spécialiste médecine physique et en réadaptation d'une part, limitée aux établissements hospitaliers agréés pour la réadaptation d'autre part. Ces deux conditions n'offrent pourtant pas de garanties quant à la qualité d'un programme de réhabilitation respiratoire.

La première étape pour améliorer l'accès à un programme de réhabilitation respiratoire aux patients souffrant de BPCO et restant handicapés par leur maladie malgré un traitement pharmacologique bien mené est donc d'assurer le financement de structures réellement pluridisciplinaires comprenant un médecin pneumologue compétent en réhabilitation respiratoire. Eu égard au nombre de patients potentiellement concernés, les besoins peuvent paraître énormes. Ils le sont certainement mais dans un contexte de ressources limitées, des niveaux de priorité peuvent raisonnablement être discutés.

Ainsi, l'importance relative et l'expertise nécessaire au niveau des diverses composantes d'un programme de réhabilitation respiratoire n'est probablement pas la même pour chaque patient. En moyenne, on peut ainsi dire que plus le handicap sera important, plus le nombre d'intervenants médicaux et paramédicaux requis ainsi que leur expertise seront importants et on peut imaginer des centres de niveaux d'expertise et de structures différents. En termes de réhabilitation respiratoire, limiter fortement le nombre de centres d'expertise se heurte à l'écueil de la mobilité des patients qui est d'autant plus limitée que leur handicap est important. Il y a donc lieu de trouver un équilibre entre deux



dimensions (niveau d'expertise, handicap) a priori antinomique sur le plan de la dimension de densité géographique.

Il apparaît clair que tout système efficace nécessitera des médecins et paramédicaux compétents en réhabilitation respiratoire et qu'une formation adaptée (actuellement insuffisante) ne sera attrayante que si un financement adapté existe en aval.

### Sujets non traités dans le présent consensus

Plusieurs sujets concernant le traitement de fond non pharmacologique de la BPCO n'ont pas été abordés dans la présente réunion de consensus. L'expert suggère que les sujets suivants puissent être inclus si à l'avenir une nouvelle réunion de ce type était organisée :

- Transplantation pulmonaire ;
- Réduction de volume pulmonaire chirurgicale et non chirurgicale ;
- Ventilation non invasive nocturne ;
- Kinésithérapie respiratoire hors contexte d'un programme de réhabilitation pulmonaire.

### 2.4.3. Conclusion du jury

La RP est décrite comme une intervention multidisciplinaire étendue basée sur évidence scientifique pour des patients avec une maladie respiratoire chronique qui sont symptomatiques qui ont souvent une activité quotidienne réduite (GRADE A, forte recommandation).

L'utilité de la réhabilitation pulmonaire n'est pas mise en cause.

- La RP induit une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la capacité d'effort maximale (GRADE B, forte recommandation)
- La RP entraîne une diminution de la dyspnée (essentiellement de l'intensité de celle-ci mais pas de sa qualité). (GRADE B, forte recommandation)
- La RP diminue l'anxiété et la dépression associées à la BPCO. (GRADE B, forte recommandation)
- La RP améliore la survie. (GRADE C, faible recommandation)
- La RP est efficace au niveau de la progression de la maladie, à condition que le concept de 'progression de la maladie' soit interprété au sens large (y compris les symptômes, la capacité d'effort, l'état de santé,...). (GRADE A, forte recommandation)

#### 2.4.3.1. Objectif

La réhabilitation pulmonaire ne se concentre que sur un certain nombre de problèmes qui ne sont pas suffisamment pris en charge par le traitement pharmacothérapeutique, à savoir, une dépense physique insuffisance, un isolement social, une modification de l'humeur (y compris la dépression), une atrophie musculaire et une perte de poids.

La RP a pour but d'atténuer les symptômes, d'améliorer la qualité de vie et d'accroître la participation aux activités de la vie quotidienne.

#### 2.4.3.2. Composantes

Idéalement, la réhabilitation pulmonaire devrait comprendre plusieurs composantes :

- 1) des exercices physiques,
- 2) de la physiothérapie respiratoire,
- 3) une éducation thérapeutique personnalisée,
- 4) une assistance pour arrêter de fumer,
- 5) des conseils nutritionnels,
- 6) un encadrement psychosocial,
- 7) une évaluation des résultats,
- 8) une incitation à suivre dans la durée les recommandations et la réhabilitation.

L'approche est multidisciplinaire. Les disciplines suivantes jouent un rôle actif dans cette approche :

- Pneumologue – Médecin chargé de la réhabilitation
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Nutritionniste
- Psychologue (si nécessaire)
- Assistant(e) social(e) (si nécessaire)

A partir de la première ligne de soins, le médecin traitant peut lui aussi remplir une mission essentielle au niveau de la motivation du patient.

Les programmes de plus longue durée (3 mois) ont un effet plus favorable sur la qualité de vie (GRADE B, forte recommandation). Ces améliorations se maintiennent pendant 12 à 24 mois. Il n'y a pas de données disponibles à propos du suivi ou de la reprise du programme.

#### 2.4.3.3. Indications

La réhabilitation pulmonaire présente une utilité chez tous les patients souffrant de BPCO dont la capacité respiratoire est insuffisante ou qui ont le sentiment de pâtir d'une limitation fonctionnelle imputable à la BPCO. Il s'agit en particulier de patients qui, en dépit d'une prise en charge optimale de leur affection, souffrent de dyspnée ou d'une intolérance à l'effort, ou encore qui, en raison de leur état de santé, doivent restreindre leurs activités sociales. (GRADE A, forte recommandation) En règle générale, on s'accorde à reconnaître que les fumeurs ne peuvent participer à un programme de RP que s'ils marquent également leur accord pour suivre un programme de sevrage tabagique. (GRADE B, forte recommandation)

Les contre-indications absolues et relatives sont principalement cardiovasculaires (angine de poitrine instable ou infarctus du myocarde récent). La motivation est importante et améliore l'observance thérapeutique dans le cadre du programme de RP. Afin de favoriser l'observance thérapeutique, on préconise de proposer le programme à des horaires qui conviennent aux patients, dans des bâtiments facilement accessibles pour les patients souffrant de limitations. Une prise en charge ambulatoire en milieu spécialisé doit être recommandée.

En Belgique, 4 centres sont actuellement reconnus par l'INAMI (UZGent, UZLeuven, CHU Liège et Sainte Ode) comme centre de réhabilitation pulmonaire. Ceci réduit l'accessibilité pour les patients.

Tant l'expert que le jury plaident en faveur d'une augmentation du nombre de centres reconnus. Compte tenu du grand nombre de personnes qui sont éligibles pour une réhabilitation pulmonaire, le jury demande également que l'on voit si certains aspects, et dans l'affirmative, lesquels, de la réhabilitation peuvent également avoir lieu en première ligne.

#### 2.4.3.4. Réentraînement à l'effort

Dans le cadre de la RP, il convient de prévoir un entraînement des membres supérieurs et inférieurs.

On propose de travailler aussi bien l'endurance que la puissance. (GRADE A, forte recommandation)

L'intensité de l'entraînement pour les patients souffrant de la BPCO est définie en fonction de la condition physique de chaque patient, de même que de la faisabilité et de la sécurité de l'intensité d'entraînement. (GRADE A, forte recommandation)

L'entraînement des muscles respiratoires peut aussi être utile dans le programme de réhabilitation respiratoire de certains patients. Il doit être envisagé comme un supplément à l'entraînement des muscles locomoteurs. (GRADE B, forte recommandation)

#### 2.4.3.5. Education

L'éducation n'entraîne aucune amélioration des performances motrices ou de la fonction pulmonaire, mais elle peut jouer un rôle pour améliorer les aptitudes, les possibilités de gérer la maladie et l'état de santé. (GRADE C, forte recommandation)

C'est une éducation des patients pour abandonner le tabac qui à l'impact le plus important sur le cours de la maladie. (GRADE A, forte recommandation)

Cette éducation peut se faire en groupe ou individuellement et elle doit également constituer un élément fixe de chaque consultation. (GRADE C, forte recommandation)

#### 2.4.3.6. Conseils nutritionnels

Un état de dénutrition chez les patients souffrant d'une BPCO modérée, sévère et très sévère va de pair avec un impact négatif sur la qualité de vie, le fonctionnement général et un risque accru de nouvelle hospitalisation à cause de la BPCO. (GRADE A, forte recommandation)

Le fait de suivre un programme d'entraînement implique une augmentation systématique des apports alimentaires, certainement en cas de dénutrition (GRADE B, forte recommandation)

Chez les patients dénutris, on préconise d'associer la prise de compléments alimentaires oraux à un entraînement à l'effort. En effet, cette association entraîne une prise de poids et un accroissement de la masse musculaire. (GRADE C, forte recommandation)

Les patients dont le BMI est compris entre 25 et 30 ne doivent pas perdre de poids. En revanche, en cas de BMI supérieur à 30, il convient d'entamer un programme d'amaigrissement tout en conservant la masse musculaire. (GRADE C, forte recommandation)

#### 2.4.3.7. Ergothérapie

Le rôle de l'ergothérapeute est important pour l'éducation du patient à l'économie énergétique du mouvement dans les activités quotidiennes et dans l'information pour l'adaptation de l'environnement quotidien du patient. Il peut également évaluer - avec les autres intervenants médicaux et paramédicaux du programme - l'utilité d'aides extérieures comme des cadres de déambulation. (GRADE C, forte recommandation)

#### 2.4.3.8. Aspect psychosocial

Les patients souffrant de BPCO rapportent fréquemment un état de détresse psychologique. Les symptômes dépressifs et anxieux sont particulièrement prévalents.

Il apparaît comme pour l'éducation au patient qu'une prise en charge psychologique isolée est insuffisante à obtenir des effets significatifs. Par contre, une approche cognitivo-comportementale qu'elle soit individualisée ou en groupe, peut concourir à modifier les comportements ce qui peut aider à renforcer et prolonger les effets du programme de réhabilitation respiratoire. (GRADE C, forte recommandation)

## 2.5. Quelle est la place des vaccins ?

### 2.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 2.5.1.1. Influenza

Dans toutes les directives une vaccination annuelle est recommandée (ATS/ERS; BAPCOC, niveau de preuve A; SPLF, niveau de preuve G1+; NICE; OMS; GOLD). BAPCOC spécifie que le vaccin est

administré de préférence entre début octobre et fin novembre. Lors de la vaccination le patient ne peut avoir une infection respiratoire.

La vaccination réduirait le risque d'exacerbations sévères et le risque de décès de 50% (Nichol 1999a, Nichol 1999b, Wongsurakiat 2003, Wongsurakiat 2004) (ATS/ERS; GOLD, évidence A). Selon OMS la vaccination contre la grippe diminue le nombre d'exacerbations l'année suivante, sans pour autant avoir une influence sur les fonctions respiratoires, le nombre d'hospitalisations et de décès pendant une épidémie de grippe (Gross 1995, Nichol 1988, Poole 2000) (OMS, niveau 1, niveau de preuve A1 en B).

### 2.5.1.2. Pneumocoques

Dans la plupart des directives la vaccination contre les pneumocoques est recommandée (ATS/ERS; BAPCO; SPLF, niveau de preuve G1+; NICE; GOLD). Par contre, selon les directives en vigueur aux Pays-Bas la vaccination n'est pas recommandée en cas de BPCO.

Un nombre de directives fait référence aux études qui montrent une réduction du risque de bactériémies (Ernst 2007, Nichol 1999c) (ATS/ERS; SPLF). GOLD renvoie à la littérature qui montre qu'une vaccination contre les pneumocoques diminue l'incidence de community acquired pneumonia (CAP) auprès des patients COPD < 65 ans et un VEMS de < 40% (Alfageme 2006) (GOLD, evidence B).

Dans la directive Hollandaise on renvoie à la revue systématique de 2002 (Watson 2002) qui montre qu'une vaccination contre les pneumocoques de patients COPD dans des pays industrialisés ne peut pas diminuer l'incidence de pneumonie ou la mortalité due à la pneumonie. (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1)

La recherche de la littérature a relevé une revue systématique de 2010 (Walters 2010) dans laquelle l'efficacité d'un vaccin pneumococcique a été testée sur la prévention des infections aux pneumocoques. Dans cette revue les résultats de 7 études ECR ont été discutés. En général la chance d'attraper une pneumonie n'était pas significativement moindre que dans les groupes contrôles (OR 0,72; 95% CI: 0,51-1,0). Quand on groupe les données des 2 études, il n'y a pas d'effet significatif sur le risque de voir développer une exacerbation aiguë. A part de cette constatation, il n'y avait pas non plus une diminution significative du nombre d'hospitalisations (données unifiées des 2 études), le nombre de consultations au service d'urgence (une étude) ou le risque de décès.

Compte tenu du fait qu'il ne s'agissait que de 7 ECR avec un total de 1.709 participants, les auteurs de la revue font preuve de prudence dans la formulation de conclusions et recommandent des ECR de plus grande envergure pour démontrer l'efficacité réelle potentielle de la vaccination antipneumococcique, qui est suggérée dans les études longitudinales.

### 2.5.1.3. Autres vaccins

On a trouvé une étude ECR dans laquelle l'effet d'un vaccin oral *Haemophilus influenza* a été analysé auprès de 38 patients avec BPCO (Tandon 2010). La vaccination n'a pas mené à une réduction du nombre d'exacerbations modérées ou sévères pour lesquelles il fallait un traitement aux corticoïdes ( $p=0,05$ ). Pourtant la durée des épisodes a été réduite de 37% ( $p=0,01$ ) et le nombre de traitements antibiotiques baissait de 56% ( $p=0,03$ ). Le nombre d'exacerbations qui nécessitait une hospitalisation était réduit de 90% ( $p=0,04$ ).

## 2.5.2. Avis de l'expert

### 2.5.2.1. Vaccin antigrippe

On considère généralement qu'un peu plus d'un tiers des exacerbations de BPCO sont liées à des infections virales, plus de 20% d'entre elles étant liées au virus de la grippe.

En Belgique, dans la population adulte, le vaccin anti-grippal est formellement recommandé (Groupe 1) par le Conseil Supérieur de la Santé chez les malades souffrant de maladies respiratoires chro-

niques, dont la BPCO bien entendu. Ceci est en accord avec l'ensemble des recommandations nationales et internationales concernant la BPCO qui retiennent toutes l'indication d'une vaccination anti-grippale annuelle dans la population des patients souffrant de BPCO.

Ces recommandations dérivent d'une évidence scientifique provenant essentiellement d'études observationnelles suggérant l'efficacité (y compris en terme de rapport coût-efficacité) de la vaccination anti-grippale chez des sujets âgés ou souffrant de maladies chroniques, en ce qui concerne le nombre d'hospitalisations, de pneumonies, et la mortalité. En particulier, une très large étude rétrospective menée sur plus de quinze années en Grande-Bretagne a montré une diminution de la mortalité dans la population de patients BPCO vaccinée contre la grippe (Schembri 2009).

Peu d'études randomisées contrôlées sont disponibles mais une telle étude menée en Thaïlande démontre dans la population BPCO une réduction très significative des épisodes d'infections des voies respiratoires supérieures liés à la grippe. L'effet sur le nombre d'exacerbations totales et d'hospitalisation dépendra bien entendu de la prévalence de la grippe dans la période ou la population étudiée.

Un des écueils à la vaccination anti-grippale chez les sujets BPCO est la crainte d'effets secondaires. Cette crainte a encore été accentuée par les nombreuses divergences apparues dans le contexte de la grippe H1N1. Nombreux sont les patients rapportant une exacerbation dans les suites d'une vaccination antérieure et réticents à une nouvelle vaccination anti-grippale. De ce point de vue, plusieurs études ont démontré que la tolérance à la vaccination anti-grippale chez les patients souffrant de BPCO était similaire à la population générale, les effets secondaires étant le plus souvent limités à une douleur au site d'injection. L'étude randomisée contrôlée menée en Thaïlande a en particulier montré que les exacerbations de BPCO ne voyaient pas leur incidence augmenter après vaccination anti-grippale.

En Belgique, la vaccination anti-grippale devrait être administrée chaque année de mi-octobre à fin novembre. Il n'y a pas d'intérêt démontré à faire un rappel de vaccination en milieu ou fin de saison et cette pratique est à décourager.

#### **2.5.2.2. Vaccin anti pneumocoque**

Bon nombre d'exacerbations de BPCO sont secondaires à une infection bactérienne, à pneumocoque en particulier. La vaccination anti-pneumococcique apparaît donc attrayante.

Dans la population adulte générale cependant, seule une réduction des infections à pneumocoques invasives (pneumonie avec bactériémie) a pu être démontrée suite à l'administration du vaccin anti-pneumococcique. Ces conclusions reposent essentiellement sur des études observationnelles, les études randomisées contrôlées ayant échoué à reproduire ces effets bénéfiques. Compte tenu des limitations inhérentes à ces études randomisées, du faible coût et de la bonne tolérance au vaccin, la vaccination anti-pneumocoque (vaccin polysaccharidique 23 valent) reste malgré tout recommandée par la plupart des sociétés scientifiques après 65 ans et avant 65 ans chez les malades souffrant de maladies respiratoires chroniques. En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination anti-pneumocoque en cas de maladie respiratoire chronique après 50 ans. Avant 65 ans, un rappel tous les 5 à 7 ans est souhaitable, un seul rappel après 65 ans étant utile.

Bien que l'évidence scientifique plaidant pour une efficacité du vaccin anti pneumocoque soit de faible niveau (Walters 2010), ce vaccin est habituellement mieux accepté par les patients que le vaccin anti-grippal dans l'expérience de l'expert.

#### **2.5.2.3. Immunothérapie par extraits bactériens administrés par voie orale**

Le groupe bibliographie rapporte les résultats d'une étude concernant des extraits d'*Haemophilus influenzae* administrés par voie orale. Cette étude rapporte des résultats encourageant en terme de prévention des exacerbations chez des patients BPCO sévère ou très sévère présentant au moins deux exacerbations par an mais le nombre de patients inclus est très faible. Les extraits testés ne sont pas commercialisés en Belgique et dans l'attente d'études à plus large échelle, il est prématuré de recommander leur utilisation.

Une autre formulation d'extraits bactériens à visée immunomodulatrice est disponible en officine dans notre pays. Il s'agit de l'OM-85 BV, commercialisé sous le nom de Broncho-Vaxom®. Une étude randomisée placebo contrôlée canadienne suggère que l'OM-85 BV permettrait de réduire le nombre de journées d'hospitalisations liées aux exacerbations de BPCO. Bien qu'encourageante, cette étude apparaît également insuffisante pour recommander l'utilisation de l'OM-85 BV à large échelle.

### **2.5.3. Conclusion du jury**

#### **2.5.3.1. Influenza**

Etant donné l'importance des infections virales en particulier la grippe comme facteur possible d'exacerbations et la gravité d'une infection par influenza chez un patient fragilisé par une BPCO, l'indication d'une vaccination anti-grippale est manifestement à recommander. (GRADE A, forte recommandation).

#### **2.5.3.2. Pneumocoques**

La vaccination avec le vaccin polysaccharide anti-pneumocoque (Pneumovax23®), par ailleurs bien acceptée dans la population, peut être recommandée chez les personnes âgées souffrant de BPCO surtout fragilisées (GRADE C, faible recommandation). Cependant, on ne peut pas en attendre plus qu'une réduction du risque de pneumonie bactérienne invasive (GRADE B, forte recommandation). Aucune preuve ne peut être apportée qu'elle puisse réduire les exacerbations de la BPCO (GRADE A, forte recommandation).

#### **2.5.3.3. Autres vaccins**

Un vaccin oral à base d'*Haemophilus influenzae* de même que le vaccin à base d'extraits bactériens à visée immunomodulatrice ne peut apporter la preuve d'une efficacité sur base des données de la littérature actuelle. En absence de données complémentaires on ne peut pas formuler de recommandation (GRADE C, faible recommandation).

### 3. Sevrage tabagique

**Quelle est la place des médicaments (substituts nicotiques, nortriptyline, bupropion, varénicline) et de la thérapie comportementale ?**

- efficacité (comparative) • efficience • dose • forme • durée du traitement
- sécurité

#### 3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 3.1.1. Généralités

###### 3.1.1.1. Stratégie de recherche et résultats

Les directives étaient mises en disposition par les experts et/ou par le lien vers 'internationale guide-lines' disponible sur le site web de CEBAM.

Medline (PubMed) et Embase étaient consultés pour l'identification de revues systématiques et d'études contrôlées.

L'effectivité est évaluée comme le taux d'abstinence après 6 ou 12 mois.

Il y avait au total 11 directives. Sept directives contiennent des recommandations sur le sevrage tabagique. Il s'agit de directives publiées par GOLD (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2007), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence 2004), OMS (Orde van Medisch Specialisten, Nederland) (Evidence Based Richtlijnontwikkeling 2010), BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee) (Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk 2009), ATS/ERS (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004), SPLF (Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO 2011), et LESA (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken, Nederland, Afspraak COPD 2007).

La plupart des directives ne mentionnent que des études générales sur l'effectivité des interventions différentes ou des renseignements généraux sur le sevrage tabagique (ATS/ERS, BAPCOC, SPLF, GOLD).

NICE et OMS donnent un aperçu du niveau de preuve lié au sevrage tabagique chez des patients BPCO. OMS y ajoute qu'il faut encore plus de recherche sur l'effectivité de la thérapie comportementale et de la pharmacothérapie utilisées pour arrêter de fumer en cas de BPCO.

Résultats des recherches effectuées dans PubMed et Embase (revues méthodiques et études contrôlées complémentaire): des 29 et 16 études identifiées dans PubMed et dans Embase, respectivement, après exclusion (notamment, pour cause d'absence de pertinence pour la BPCO, de non-association à la première ligne, de non-disponibilité en Belgique, d'absence d'abstract, de pertinence insuffisante des issues ou de conception ne correspondant pas aux attentes), au total, 5 articles ont été retenus (Godtfredsen 2008, Hoogendoorn 2010, Strassmann 2009, Hilberink 2011, Tashkin 2011).

En recherchant la littérature on a retrouvé deux revues sur l'effectivité d'interventions différentes pour le sevrage tabagique des patients BPCO (Hoogendoorn 2010, Strassmann 2009), et 2 études supplémentaires (Hilberink 2011, Tashkin 2011).

###### 3.1.1.2. Le sevrage tabagique est essentiel dans la prise en charge de la BPCO

Le sevrage tabagique est un facteur essentiel dans l'évolution de la BPCO. C'est la méthode la plus performante au point de vue coût / efficacité en limitant le contact avec des facteurs à risque pour le développement du BPCO. Arrêter de fumer peut prévenir la perte de fonction respiratoire ou la repor-

ter et a aussi un effet bénéfique sur la mortalité (GOLD 2007, NICE 2004, BAPCOC 2009). Au plus l'arrêt est précoce, au plus il y aura d'effets favorables (American Thoracic Society and European Respiratory Society 2004).

NICE met en évidence un nombre d'études dans lesquelles on montre que par le sevrage tabagique il y a une perte moins importante du VEMS par rapport aux contrôles (niveau de preuve Ib) et que la prévalence de la toux chronique, la production chronique de mucus, les râles et la dyspnée diminuent quand on arrête de fumer (évidence Ib) (NICE 2004).

Dans leur review, Godtfredsen et al ont étudié la littérature disponible qui évalue l'impact du sevrage tabagique sur la morbidité et la mortalité liées à la BPCO (Godtfredsen 2008). Ils concluaient que chez des patients souffrants d'une BPCO légère à modérée le sevrage tabagique mène initialement à un gain du VEMS, mais après la baisse du VEMS se laisse comparer à la perte dans une population qui n'a jamais fumé. Pour les patients avec BPCO sévère qui arrêtent de fumer la perte du VEMS est retardée par rapport aux patients qui continuent à fumer. Les quelques études avec une durée suffisamment longue semblent montrer que le sevrage tabagique diminue le risque d'exacerbations et d'hospitalisations. Cette diminution est dépendante de la durée de l'abstinence et l'exposition cumulative au tabac. Les auteurs concluaient aussi que le sevrage tabagique mène à une baisse progressive de la mortalité liée à la BPCO, par rapport aux patients qui continuent à fumer; d'autre part le risque de mourir reste toujours plus élevé chez des ex-fumeurs par rapport aux gens qui n'ont jamais fumé (Godtfredsen 2008).

### 3.1.2. Efficacité réelle des médicaments pour le sevrage tabagique chez les patients souffrant de la BPCO

Dans une revue récente portant sur l'efficacité réelle des interventions de sevrage tabagique chez les patients souffrant d'une BPCO, basé sur 9 ECRs (Hoogendoorn 2010), on a calculé que le degré moyen d'abstinence à 12 mois égale 12,3% avec pharmacothérapie, ce qui est plus haut qu'avec les soins de base (1,4%), consultation minimale (2,6%) et consultation intensive (6,0%).

#### 3.1.2.1. Substitution nicotinique (NRT (Nicotine Replacement Therapy))

Il y a peu de recherches sur des sous-groupes spécifiques (notamment les patients souffrant de la BPCO). Les résultats des études individuelles n'étaient en général pas concluants. Après agrégation, les résultats sont apparus comparables à l'efficacité réelle en général des substituts nicotiniques dans le sevrage tabagique.

#### 3.1.2.2. Bupropion

##### ***Bupropion versus placebo***

NICE nous renvoie à une méta-analyse de 10 ECRs donnant un OR = 2,16 pour bupropion versus placebo après 6 et 12 mois. Les résultats pour un sous-groupe de patients avec des affections respiratoires étaient consistants et comparables aux données globales.

NICE inclut aussi une étude qui démontre que bupropion (sustained release) donne une abstinence significativement plus importante par rapport au placebo (evidence Ib) (NICE 2004).

##### ***Bupropion versus NRT***

NICE mentionne deux ECRs dans lesquelles le bupropion est comparé avec la thérapie de substitution nicotinique. Les résultats pour le bupropion étaient supérieurs aux résultats pour la substitution nicotinique administrée par la voie transdermique (TTS) (OR 2,07 pour abstinence après 12 mois); l'OR pour bupropion + nicotine TTS versus bupropion seule était de 1,28. Il n'y avait pas de différence significative entre nicotine chewing gum et bupropion.



### 3.1.2.3. Nortriptyline

D'après OMS il n'y a pas de données suffisantes sur l'effectivité de la nortriptyline seule, indépendamment de la thérapie comportementale, comme support au sevrage tabagique pour les patients BPCO (OMS, niveau 4, D).

### 3.1.2.4. Varénicline

Dans la littérature on a identifié un projet spécifique dans lequel l'effectivité du sevrage tabagique à l'aide de varénicline en cas de BPCO était évaluée (Tashkin 2011). Les résultats de cette étude en double aveugle, placebo, contrôlée montraient que le nombre de patients avec abstinence complète après 12 semaines était plus grand que dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Ce résultat était maintenu après 24 semaines ( $p < 0,0001$ ) et après 52 semaines ( $p = 0,0008$ ). Les effets secondaires étaient comparables avec ceux rapportés dans d'autres études avec varénicline.

### 3.1.3. Thérapie comportementale

Dans la méta-analyse de Strassmann on a calculé qu'il y a un effet plus important par l'association d'une consultation plus substitution nicotinique sur le niveau d'abstinence par rapport aux soins de base (OR 5,08; 95% CI 4,32-5,97,  $p < 0,0001$ ) ou consultation seule (OR 2,80; 95% CI 1,49-5,26;  $p = 0,001$ ) (Strassmann 2009). L'association consultation / antidépresseur était aussi supérieur à la consultation seule (OR 1,83; 95% CI 1,18-2,83;  $p = 0,007$ ) (Strassmann 2009).

La différence entre consultation seule et soins de base tendait à un écart significatif (OR 1,81;  $p = 0,07$ ) (Strassmann 2009). La nature de la consultation (minimale ou intensive) n'est pourtant pas claire dans les études analysées.

Dans une publication récente les auteurs ont vérifié l'impact de la consultation plus proposition de substitution nicotinique ou bupropion dans une pratique généraliste (Hilberink 2011). Cette approche doublait le taux de sevrage par rapport aux soins de base. L'effet n'était pourtant pas significatif ( $p = 0,027$  sur base d'auto-rapportage;  $p = 0,083$  sur base des paramètres biochimiques).

Selon OMS il y a des indications qu'une stratégie d'intervention minimale développée spécifiquement pour des patients BPCO dans les pratiques généralistes serait efficace (OMS, niveau 1, A2).

En ce qui concerne le nombre de patients qui arrêtent de fumer, la thérapie comportementale intensive associée à la pharmacothérapie est supérieure par rapport à une thérapie comportementale seule ou pas de thérapie (OMS, niveau 1, A1).

### 3.1.4. Coût-efficacité

Seul deux évaluations économiques néerlandaises ont évalué le taux de coût-efficacité de programmes pour accompagner l'arrêt du tabac spécifiquement chez les patients BPCO. Comparé au traitement standard, un conseil minimal ( $< 90$  min), un conseil intensif ( $> 90$  min) et un conseil intensif combiné à un soutien médicamenteux, sont coût-efficaces sur base du seuil accepté dans la perspective du payant des soins de santé (Hoogendoorn 2010). Le coût-efficacité augmente parallèlement à l'intensité du programme d'arrêt du tabac. Bien qu'il y ait certaines incertitudes concernant ces estimations, aussi bien le conseil intensif plus antidépresseurs que le conseil intensif plus substituts de nicotine sont coût-efficace comparé au traitement standard. Le conseil intensif plus médicament est plus effectif et moins cher que le conseil intensif seul. Le coût-efficacité dépend surtout du nombre de patients qui sont abstinents.

Une évaluation économique étudia le coût-efficacité d'antidépresseurs dans le cadre d'un programme pour arrêter de fumer chez les patients BPCO, et ce de la perspective de la société (Van Schayck 2009). Le bupropion fut comparé à la nortriptyline ou à un placebo, à chaque fois combiné avec un conseil et des conversations téléphoniques. Le bupropion est à peu près aussi effectif que la nortriptyline, mais semble être accompagné de moins de coûts pour la société. Comparé à un placebo, le bupropion est plus efficace que la nortriptyline. Il s'agit cependant d'une étude d'une envergure relative-

ment réduite. Les auteurs mettent en garde et invitent à interpréter les résultats avec circonspection tout en appelant de leurs vœux des recherches supplémentaires.

## 3.2. Avis de l'expert

### 3.2.1. Généralités

#### 3.2.1.1. Le sevrage tabagique est essentiel dans la prise en charge de la BPCO

D'après une étude récente, observationnelle sur plus de 2.100 patients BPCO (GOLD II à IV), lorsqu'on considère le VEMS comme marqueur de l'évolution chronique suivie pendant trois ans, il s'avère que parmi les traitements classiques, l'abstinence tabagique, puis la prévention des exacerbations sont les moyens les plus efficaces de prévenir l'évolution défavorable de cet indice. (Vestbo 2011)

Les auteurs ont utilisé les données de la cohorte ECLIPSE, une étude prospective observationnelle de patients BPCO suivis pendant 3 ans, avec l'objectif de caractériser le déclin du VEMS dans cette population et de mettre en évidence d'éventuels phénotypes prédictifs de ce déclin accéléré. 2.163 patients BPCO stade II à IV de la classification de GOLD ont été inclus et suivis pendant 3 ans. Les données cliniques et fonctionnelles étaient recueillies à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois. Les données sur les exacerbations étaient obtenues rétrospectivement sur la dernière année avant l'inclusion et prospectivement sur les trois ans de suivi. Le déclin moyen du VEMS est de 33,2 mL/an. Le déclin du VEMS est très variable selon les patients, 38% présentent un déclin > 40 mL/an, 31% un déclin entre 21 et 40 mL/an et 23% un changement du VEMS qui se situe entre -20 et +20 mL/an. 8% des patients présentent une amélioration du VEMS sur les trois ans de suivi de plus de 20 mL/an (20 à 40 mL/an) et même plus de 40 mL/an pour certains d'entre eux. Les auteurs concluent que le déclin du VEMS reste difficile à prédire à partir des caractéristiques cliniques de base et présente de grande variation individuelle. La poursuite du tabagisme aggrave le déclin de 21 mL supplémentaires par an. Un déclin supplémentaire de 2 mL/an et par exacerbation est également observé. Ces données indiquent que l'arrêt du tabac et la prévention des exacerbations sont les objectifs les plus importants chez les patients atteints de BPCO.

Il est donc évident que la prise en charge de l'arrêt du tabac joue un rôle fondamental dans le contrôle de la BPCO à moyen et long terme.

L'effet de l'arrêt du tabac sur la mortalité des patients atteints de BPCO peu évoluée était déjà clairement démontré après un suivi de 14 ans 1/2 dans la « Lung Health Study » qui portait sur 5.887 patients d'un âge moyen de 48 1/2, gros fumeurs (31 cigarettes par jour) (Anthonisen 2005).

On sait que la dépendance tabagique est une dépendance lourde, probablement la plus lourde parmi les addictions. Une étude très récente, partie d'une idée originale, à savoir, observer les résultats du placebo, dans différentes études randomisées des addictions les plus répandues, a confirmé, de manière chiffrée, l'intensité de la dépendance à la nicotine qui était pressentie. Les auteurs montrent qu'un arrêt de la dépendance à la cocaïne est obtenu sous placebo dans 50% des cas et seulement chez 10% des fumeurs. Les autres dépendances habituelles considérées se situent entre ces deux extrêmes. (Aubin)

#### 3.2.1.2. Le sevrage tabagique doit toujours se faire dans le cadre de l'association d'une thérapie comportementale cognitive et d'un traitement médicamenteux

D'une manière générale, la prise en charge de la dépendance, qui est elle-même une affection psychiatrique, quelle qu'en soit la nature, requiert la combinaison d'un soutien cognitivo comportemental et d'une aide pharmaco-thérapeutique. Pour ce qui concerne la dépendance nicotinique, tous les traitements médicamenteux, mêmes ceux qui sont délivrés OTC, devraient être associés à une aide psychologique. C'est la raison pour laquelle les pharmaciens du pays ont pu bénéficier d'une formation à un soutien psychologique minimal, lorsqu'ils délivrent la substitution nicotinique quelle qu'en soit la forme.

Si une faible minorité de fumeurs arrête, spontanément et sans difficultés, de fumer, on considère que la moitié des fumeurs qui tentent d'arrêter avec de l'aide, même après plusieurs tentatives restent fumeurs. Ils appartiennent à la catégorie des « hard core smokers ». Une faible partie de ceux-ci se trouvent affectés par des troubles psychiatriques sévères, schizophrénie ou trouble bipolaire. Le groupe le plus important est constitué de personnes avec une humeur dépressive ou des antécédents de dépression sévère à une ou plusieurs reprises. On trouve parmi eux également, les personnes atteintes de dépendances multiples (alcool, cannabis, drogues dures et même jeu pathologique).

### 3.2.1.3. Relation entre le sevrage tabagique et la dépression

La littérature a démontré abondamment, depuis au moins 15 ans, que la cessation tabagique elle-même peut induire des dépressions sévères (Covey 1997) : 2% si pas d'antécédents dépressifs, 17% si un antécédent dépressif et 30% si plusieurs épisodes dépressifs sont notés à l'anamnèse.

Il faut savoir que déjà en 1993 une vaste enquête qui portait sur plus de 100.000 infirmières américaines, avec comme objectif de rechercher les facteurs de cancer et de maladies coronariennes, s'est déroulée entre 1976 et 1988 et a permis notamment d'explorer les causes de décès. Parmi les 3.481 décès dans cette période, les auteurs (Hemenway 1993) ont identifié 136 suicides. Les infirmières fumant jusqu'à 24 cigarettes par jour avaient deux fois plus de risques de suicide que les non-fumeuses, et celles qui fumaient plus de vingt-cinq cigarettes par jour multipliaient le risque par quatre.

L'arrêt du tabac chez les personnes fortement dépendantes, fragiles sur le plan psychologique n'est donc pas une démarche anodine. La littérature démontre cependant, que les pathologies psychiatriques courantes comme la dépression ou l'anxiété, et même les pathologies psychotiques ne sont pas une contre-indication à l'arrêt du tabagisme, mais que ces patients doivent être suivis avec une particulière vigilance.

L'expérience montre que les traitements efficaces en population générale sont également efficaces chez les personnes atteintes de maladie mentale sévère. (Banham 2010)

Pour conclure, nous lançons une piste de réflexion qui renverse complètement le rapport de causalité entre BPCO et dépression, dont on sait qu'elle est fréquente dans cette affection (Schneider 2010) puisqu'une publication d'octobre 2011 suggère que plutôt de s'intéresser à la survenue de la dépression à la suite d'une bronchopathie chronique obstructive, on devrait se poser la question de savoir si ce n'est pas la dépression qui entraîne le tabagisme et en deuxième lieu la BPCO, au moins dans sa forme post-tabagique. Cette piste est lancée à la suite d'une étude de collectivité américaine « National Comorbidity Survey Replication » (Goodwin 2011).

Ceci nous ramène à l'ancienne classification GOLD malheureusement abandonnée, comportant le stade zéro, qui concernait les fumeurs n'ayant pas de déficits spirométriques caractérisés et qui étaient considérés comme personnes à risque devant déjà être prises en charge. Nous savons par expérience que certains d'entre eux, avec une spirométrie peu modifiée sont dyspnéiques, ont parfois une diffusion altérée et/ou des lésions importantes en tomodensitométrie du thorax.

## 3.2.2. Médicaments

### 3.2.2.1. Les substituts nicotiques

#### 3.2.2.1.1. Sécurité d'emploi

La toxicité propre de la nicotine est extrêmement réduite, contrairement à la toxicité de la fumée de tabac qui est très élevée, même si des effets indésirables non sévères sont relevés lors des traitements de substitution nicotinique. (Mills 2010)

Il convient de préciser toutefois que, classiquement, le terme de réduction du risque en matière de substitution nicotinique est réservé à son utilisation concomitante avec un tabagisme persistant, avec comme objectif à court terme une réduction de la consommation qui doit toujours être envisagée comme une étape vers l'arrêt définitif à moyen terme. Il en va de même pour la cessation temporaire,

par exemple en période péri opératoire, où la suspension du tabagisme pour quelques jours est obtenue par la substitution nicotinique.

Par ailleurs, la dépendance à la nicotine utilisée comme substitution est négligeable, voire nulle pour ce qui concerne les timbres transdermiques, est de l'ordre de quelques % pour les gommes chez les fumeurs qui ont réussi à arrêter grâce à ce substitut. Il n'y a pas d'effet nocif pour la santé décrit, lors de l'usage prolongé. On ne dispose pas de bonnes études sur la dépendance à long terme, pour les formes orales, même si les deux études de Hughes ci-dessous nous donnent quelques indications.

Si on prend l'exemple des gommes, l'usage habituellement recommandé est de 12 semaines. Dans une revue de Hughes JR (Hughes 1989) chez les fumeurs qui ont arrêté, 35 à 90% continuent l'usage au-delà des trois mois, et 13 à 38% continuent à utiliser les gommes lors de l'observation à un an. Dans une étude du même auteur (Hughes 1991), contrôlée par gommes placebo, 10 mois après l'arrêt 17% continuaient la gomme à la nicotine contre 6% de ceux qui recevaient la gomme placebo.

### **3.2.2.1.2. Efficacité**

Traditionnellement, on reconnaît à la substitution nicotinique en général un effet de 20% d'arrêt à un an, soit un doublement de l'effet placebo. Les variations entre les différents modes de substitution sont minimales et légèrement en faveur du spray nasal dont les utilisateurs constituent une très faible minorité en raison des effets indésirables locaux. Cette forme n'est d'ailleurs pas commercialisée en Belgique.

Une étude concernant des patients BPCO assez sévères (VEMS 56% des valeurs prédites) recevant des tablettes sublinguales, avec un support psychologique administré par des infirmières montre un succès à 12 mois de 17% comparé aux 10% du placebo. (Tonnesen 2006)

Comme on vient de le voir, lorsqu'on observe le comportement spontané des fumeurs, une utilisation plus prolongée est fréquente. Ceci est confirmé par les études de suivi à long terme. En effet, lorsqu'on prend en compte une surveillance prolongée (2-8 ans), il est considéré que les résultats publiés sont surestimés de 30% (Etter 2006) en raison de rechutes tardives, ce qui renforce l'idée des recommandations américaines, que la dépendance nicotinique est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge prolongée ou du moins répétée. Cette considération ne se limite probablement pas à la substitution nicotinique, mais est probablement valable pour l'ensemble des méthodes d'aide à l'arrêt du tabac.

S'agissant de la durée du traitement avec les substituts nicotiques, dans un premier temps, on préconise une période de 12 semaines, mais cette proposition ne se fonde pas sur des études scientifiques. Il se peut qu'un traitement plus long soit conseillé et qu'un tel traitement prévienne la rechute. L'expert dit donc qu'il y a une possibilité d'allongement vu les bénéfices de NRT par rapport à la poursuite de tabac.

46% continuent à utiliser la gomme au-delà d'un an voir même parfois 3 ans.

L'étude de Strassmann déjà citée dans la revue bibliographique montre que le NRT en association avec le soutien psychologique est une méthode efficace chez les patients BPCO. Il est supérieur au traitement habituel (usual care), supérieur au soutien psychologique plus un antidépresseur qui est cependant la seconde méthode la plus efficace (pas de différence entre les antidépresseurs).

### **3.2.2.2. Bupropion et nortriptyline**

#### **3.2.2.2.1. Sécurité d'emploi**

Le bupropion n'est pas indiqué chez les personnes qui sont simultanément en sevrage alcoolique et tabagique.

#### **3.2.2.2.2. Efficacité**

Bupropion et nortriptyline montrent des effets comparables de succès à un an avec un score autour de 20% à comparer aux 13,5% obtenus par le placebo.

### **3.2.2.2.3. Rapport coût-efficacité**

L'étude de Van Schayck et coll. citée dans le chapitre « traitement efficient de la BPCO », montre une supériorité du bupropion sur la nortriptyline en matière de coût-efficacité.

### **3.2.2.3. Varénicline**

#### **3.2.2.3.1. Sécurité d'emploi**

La varénicline a été suspectée d'induire des idées suicidaires et même des suicides accomplis. La notice accompagnant le médicament a d'ailleurs été modifiée pour inclure cette notification tant à la demande de la FDA (Food and Drug Administration) que de l'EMA (European Medicines Agency). Un rapport 2011 de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) n'a pas confirmé un excès de suicide chez les personnes recevant ce médicament par rapport à la population de référence.

#### **3.2.2.3.2. Efficacité**

L'étude de Tashkin déjà relevée par le groupe bibliographique montre un succès à un an de 18,6% contre 5,6% pour le placebo, résultats assez comparables à ceux obtenus dans la population générale.

#### **3.2.2.3.3. Rapport coût-efficacité**

Une modélisation pharmaco-économique coût-efficacité impliquant la Belgique, la France, la Suède et la Grande-Bretagne montre une économie des coûts en Belgique, Suède et Grande-Bretagne. (Bolin 2009)

### **3.3.3. Thérapie comportementale**

Une méta-analyse récente chiffre à 2,3% la différence positive obtenue par ce type d'approche par rapport aux groupes « contrôle ». (Hettema 2010)

On peut rapprocher des thérapies cognitivo-comportementales, l'approche du patient demandant une aide à l'arrêt du tabac selon les principes de l'entretien motivationnel, avec comme objectif l'évolution du patient dans le schéma d'évolution comportementale de Prochaska et Di Clemente. L'évolution des fumeurs vers l'abstinence tabagique est cependant plus complexe et résulte de phénomènes d'origine multiple créant une tension motivationnelle qui aboutit à une prise de décision rapide et imprévisible que West a appelé la voie catastrophique, le mot catastrophique étant dérivé d'un modèle décrit par une branche de la mathématique qui décrit la possibilité pour un système instable de subir une modification profonde pour un stimulus très faible. (West 2006) C'est ainsi qu'un fumeur considéré comme un échec lors d'une approche classique, peut s'avérer un succès méconnu, après le suivi habituel de 1 an. On peut donc penser qu'il y a aussi parfois une sous-estimation des résultats publiés.

## **3.3. Conclusion du jury**

### **3.3.1. Le sevrage tabagique est essentiel dans la prise en charge de la BPCO**

Le sevrage tabagique est la meilleure façon d'éviter l'apparition ou l'aggravation des BPCO dont la morbidité et la mortalité vont s'accroître considérablement dans les 20 prochaines années (en 2020 les BPCO seront la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité dans le monde et au 5<sup>ème</sup> rang des maladies en fréquence).

Le tabagisme des fumeurs souffrant de BPCO présente des spécificités par rapport à celui des fumeurs indemnes de cette affection.

- Inhalations plus profondes
- Score de dépendance plus élevé, 30% ont un score de Fagerström  $\geq 7$

- La motivation est souvent inférieure
- Beaucoup de patients sont dans le déni de la responsabilité du tabagisme dans la genèse de leur maladie
- Le taux de réussite est inférieur à celui d'une population général de fumeurs, souvent peu compliant au traitement et au suivi prolongé.

Le sevrage tabagique est un facteur essentiel dans la prognose de la BPCO, c'est la méthode la plus performante au point de vue coût/efficacité, plus on arrête tôt, plus on aura des effets favorables (ATS/ERS 2004).

Le sevrage tabagique diminue le risque d'exacerbations et d'hospitalisations, cette diminution est dépendante de la durée de l'abstinence et de l'exposition cumulative au tabac.

Le sevrage tabagique mène à une baisse progressive de la mortalité liée à la BPCO, par rapport aux patients qui continuent à fumer.

L'entretien motivationnel et le renforcement de la motivation est primordial chez des patients ambivalents.

### **3.3.2. Le sevrage tabagique exige une attention toute particulière chez les patients atteints d'affections psychiques**

La littérature a démontré que la cessation tabagique elle-même peut induire des dépressions sévères (GRADE A, forte recommandation). Les pathologies psychiatriques courantes comme la dépression ou l'anxiété, et même les pathologies psychotiques ne sont pas une contre-indication à l'arrêt du tabagisme, mais ces patients doivent être suivis avec une particulière vigilance (GRADE C, forte recommandation). Une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable avec un allongement du suivi.

### **3.3.3. L'approche médicamenteuse est efficace dans la cessation tabagique**

S'agissant du recours aux médicaments de sevrage tabagique spécifiquement chez les patients souffrant de la BPCO, il ressort de l'étude de la littérature que les substituts nicotiques sont généralement acceptés comme traitement pharmaco-thérapeutique possédant un bon profil de sécurité d'emploi (GRADE C, forte recommandation). Il existe également des preuves d'une efficacité réelle du bupropion (GRADE A, nombreux ECR, forte recommandation). On dispose aussi de preuves pour la varénicline (forte recommandation, 1 ECR n=504, suivi=12 semaines), mais on pointe du doigt les effets indésirables de cette molécule, notamment un risque accru de suicide (faible recommandation). A propos de la nortriptyline en monothérapie, les données sont insuffisantes pour permettre de formuler de bonnes recommandations (GRADE C, faible recommandation). Il convient de toujours tenir compte des contre-indications et du profil des effets indésirables de certains médicaments spécifiques.

### **3.3.4. L'association de la thérapie comportementale cognitive et des médicaments est la plus efficace**

A propos des interventions au niveau du comportement cognitif, il ressort de l'étude de la littérature qu'il existe davantage de preuves pour les interventions comportementales cognitives associées à des médicaments que pour ces interventions à elles seules (GRADE A, forte recommandation).

### **3.3.5. Les programmes de sevrage tabagique sont rentables**

De la recherche pharmaco-économique, il ressort que par comparaison avec le traitement habituel, un conseil minimal (< 90 minutes), un conseil intensif (> 90 minutes) et un conseil intensif couplé avec des médicaments constituent des options rentables si on les juge sur la base de valeurs-seuils généralement acceptés en termes de rapport coût-efficacité dans la perspective des entités qui paient les soins de santé (Hoogendoorn 2010) (GRADE A, forte recommandation). Le rapport coût-efficacité s'améliore à mesure que l'intensité des programmes de sevrage tabagique augmente.

Compte tenu de l'irréfutable importance du sevrage tabagique dans la BPCO, le jury plaide en faveur d'un meilleur accès financier aux traitements de sevrage tabagique, à savoir l'association d'interventions comportementales cognitives couplées à la pharmacothérapie, chez les patients souffrant de la BPCO.

## 4. Oxygénothérapie

### 4.1. Quel est le rôle de l'oxygénothérapie dans le traitement chronique de la BPCO sévère ?

#### 4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'oxygénothérapie dans le traitement chronique de la BPCO sévère n'a pas été discutée dans le résumé de l'analyse de la littérature.

#### 4.1.2. Avis de l'expert (Dr Van Meerhaeghe)

L'expert note une augmentation de prescription due au vieillissement de la population et au tabagisme. Cinq millions de patients sont traités dans le monde. Des coûts importants sont générés : ils varient selon la modalité de traitement adoptée (oxygène gazeux, oxygène liquide et/ou oxyconcentrateur) et la logistique d'approvisionnement.

##### 4.1.2.1. Efficacité clinique

###### 4.1.2.1.1. Survie

Deux études randomisées, datant des années 80, démontrent l'efficacité de l'oxygénothérapie chez des patients BPCO sévères, stables (Medical Research Council Working Party 1981, Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980).

L'administration de l'oxygène (>15 heures/jour) est indiquée chez les patients BPCO présentant une hypoxémie sévère i.e.  $P_{aO_2} \leq 55$  mmHg (7,3 kPa) (GRADE B) ou  $P_{aO_2} < 60$  mmHg (8,0 kPa) accompagnée de troubles de l'hémodynamique pulmonaire, de cœur pulmonaire chronique ou de polyglobulie (hématocrite > 55 %) (GRADE B).

Les deux études démontrent une réduction significative de la mortalité à 2 ans (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980) ou 5 ans (Medical Research Council Working Party 1981), en faveur de l'oxygénothérapie d'une durée d'au moins 15 heures par jour (Medical Research Council Working Party 1981) et pas seulement la nuit (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980) (GRADE B).

L'abaissement du niveau d'évidence (de A à B) est lié aux limitations des deux études randomisées : essais randomisés de petite taille, population en moyenne relativement jeune (<60 ou 65 ans), faible prévalence de comorbidités et poursuite du tabagisme non prise en compte, possible dans l'étude MRC (1981) (Medical Research Council Working Party 1981), non étudiée dans l'étude NOTT (1980) (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group 1980).

En Belgique, dans l'échantillon permanent 2010 étudiant 80.000 sujets (où se retrouvent des patients BPCO mais aussi des asthmatiques), l'âge moyen des patients bénéficiant d'une oxygénothérapie est de 75 ans (l'âge moyen est plus élevé que dans les 2 études randomisées et les comorbidités sont incluses).

Il existe un blocage éthique rationnel à soumettre les BPCO sévèrement hypoxémiques à un nouvel essai randomisé.

L'effet bénéfique de l'oxygénothérapie noté sur la survie des patients BPCO, même d'un niveau d'évidence modéré, n'est néanmoins démontré par ailleurs que pour l'arrêt du tabagisme et la chirurgie (transplantation).



#### 4.1.2.1.2. Qualité de vie

Chez les patients BPCO l'amélioration de la survie doit idéalement s'accompagner d'une amélioration de la qualité de vie.

Peu d'études longitudinales ont étudié l'effet de l'oxygénothérapie de longue durée sur la qualité de vie, mesurée par des échelles validées. Pour des raisons éthiques il apparaît difficile d'incorporer dans de telles études un groupe placebo.

Dans l'indication de BPCO sévère stable, la littérature n'apporte pas de réponse concluante concernant l'effet de l'oxygénothérapie sur la qualité de vie (GRADE B). La méta-analyse réalisée dans le rapport KCE (Home Oxygen Therapy 2011) ne permet pas, non plus de conclure (GRADE B).

Les résultats ne permettent pas de rejeter l'hypothèse nulle et donc ne permettent pas de conclure.

#### 4.1.2.1.3. Paramètres physiologiques

Les études disponibles sont limitées : petite taille (n=15-55) sauf dans un seul travail, 15 % d'abandon (drop out) dans 2/3 des études, calcul de puissance à priori absent de certaines études, capacité de diffusion du CO (plus sensible et spécifique que le VEMS pour prédire le développement d'une hypoxémie artérielle à l'effort) non rapportée dans toutes les études, inégalités à l'état de base entre les deux bras dans les 3 essais réalisés en parallèle, méthode de randomisation non expliquée dans toutes les études, pas toujours de double aveugle (dans 4 essais sur 9, les évaluateurs connaissaient le traitement reçu).

L'effet sur les paramètres physiologiques étudiés à l'exercice est statistiquement significatif mais de pertinence clinique incertaine.

Les études sont de taille trop faible pour permettre la création de sous-groupes aux profils mieux définis et générer ainsi des hypothèses pour des essais plus ciblés.

La méta-analyse du KCE (Home Oxygen Therapy 2011) montre que l'administration d'O<sub>2</sub> améliore de manière statistiquement significative la capacité d'effort.

L'allongement du temps d'exercice (2,71 minutes en plus sous O<sub>2</sub>, CI 95% 1,96 - 3,46) ainsi que la distance parcourue (+ 20,43 mètres au test de marche de 6 minutes, CI 95% 14,48 à 26,02) montrent des différences statistiquement significatives (GRADE B). Celles-ci peuvent néanmoins ne pas être cliniquement pertinentes.

La S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, la ventilation minute ou l'intensité maximale d'exercice, peuvent être également positivement affectées. La pertinence clinique est incertaine (GRADE B).

#### 4.1.2.1.4. Préférence des patients

La littérature n'apporte pas de réponse claire au sujet de ce critère de jugement.

#### 4.1.2.1.5. Gain de productivité

Aucune étude ciblant les gains de productivité n'a pu être retrouvée.

#### 4.1.2.1.6. Canaux de prescription de l'oxygénothérapie

La contribution de l'expert en la matière portait essentiellement sur la différence entre les deux canaux de remboursement (hôpital/pharmacie) de l'oxygénothérapie chronique. Depuis le premier juillet 2012, la réglementation en matière de remboursement par l'INAMI a été remaniée de fond en comble ; à telle enseigne qu'un résumé de la réglementation portant sur ces canaux de remboursement n'est

plus d'actualité. Pour de plus amples informations à propos de la nouvelle réglementation, rendez-vous sur le site <http://www.riziv.fgov.be/drug/fr/other-pharmaceutical-supplies/oxygen/index.htm>.

Dans le cadre du traitement chronique, il est important de mentionner que le remboursement de l'oxygénothérapie de longue durée ne reste actuellement possible qu'après référence du patient vers un service de pneumologie en milieu hospitalier et inclusion dans une convention sur l'oxygénothérapie de longue durée.

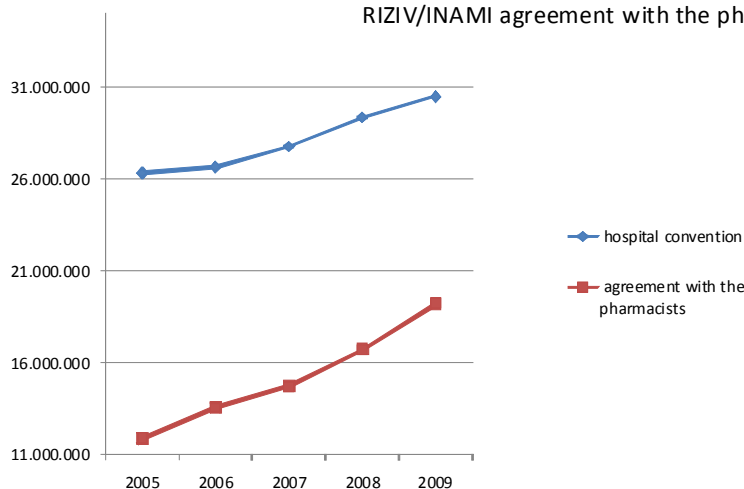
Désormais, les prescriptions d'oxygénothérapie de longue durée via une officine ne bénéficient plus d'un remboursement.

#### 4.1.2.2. Coût-Efficacité (Evolution des coûts avant l'introduction de la nouvelle réglementation)

Le coût total est plus élevé au sein de la convention de revalidation avec les hôpitaux. A noter cependant une évolution différente des 2 canaux de prescription. Entre 2005-2009 on détecte une augmentation de 7.349.080 € (augmentation de 62%) dans l'accord entre l'organisme assureur et les pharmaciens, tandis que l'accroissement dans la convention INAMI/RIZIV - hôpitaux est de 4.181.511 € (augmentation de 16%).

**Figure 10: Evolution des coûts totaux (revalidation et coûts des médicaments) selon les deux différents canaux de prescription: la convention INAMI-hôpitaux et l'accord de l'INAMI avec les pharmaciens**

Evolution of total costs (rehabilitation and drug costs) according to the 2 different prescription channels: the RIZIV/INAMI-hospital convention and the RIZIV/INAMI agreement with the pharmacists



	2005	2006	2007	2008	2009
hospital convention	26.328.204	26.662.559	27.770.381	29.355.287	30.509.715
agreement with the pharmacists	11.866.250	13.571.189	14.703.971	16.710.941	19.215.330

L'oxygène liquide est trois fois plus cher et représente 50% des coûts dans la convention avec les hôpitaux.

L'efficacité des différentes modalités cliniques est équivalente. Pour autant que des conditions d'oxygénation satisfaisante soient remplies, il faut donc privilégier la forme la moins chère (concentrateurs).

En termes de **rapport coût-efficacité** :

Quelques études de qualité variable, mais surtout faible, ont évalué les dimensions du coût de l'oxygénothérapie. Nous manquons d'études à méthodologie adéquate.

Pour la Belgique, les données de l'Echantillon Permanent soins de santé (EPS) 'release 5' ont été utilisées. Les données du remboursement couvrent la période 2002-2009.

Le Modèle de Markov a été utilisé pour comparer les patients BPCO en prenant en compte les effets de l'O<sub>2</sub> sur les taux de mortalité et d'hospitalisation.

Les données sur le risque relatif d'hospitalisation, LTOT (Long Term Oxygen Therapy) versus non LTOT, proviennent d'une méta-analyse (Wilt 2007) ou de l'étude de Ringbaek et al (Ringbaek 2002).

Le rapport coût/efficacité incrémentiel (ICER), à savoir le coût par année de vie gagnée, ici sur un horizon de 5 ans entre oxygène versus pas d'oxygénothérapie est de 18.555 €.

Le gain moyen de la qualité de vie par patient BPCO/5 ans est de 0,626 QALYs.

Le QALY pour le patient moyen s'élève donc à 25.783 euros sur un horizon de 5 ans.

Le coût moyen par mois d'administration de l'oxygène est de 222 euros (en 2008, pour toutes les indications et non pas uniquement les BPCO sévères, et pour les deux types de convention).

Les résultats dépendent surtout du coût de l'administration de l'O<sub>2</sub>.

#### 4.1.3. Conclusion du jury

Le jury insiste sur le fait que l'oxygénothérapie de longue durée doit être prescrite en phase stable de BPCO. Sa prescription n'est pas indiquée au proche décours d'une exacerbation, au sortir immédiat d'une hospitalisation. Il s'agit ici de l'oxygénothérapie de courte durée et de l'oxygénothérapie lors des exacerbations de BPCO. Toutefois, après une exacerbation aiguë de BPCO un tiers des patients améliorent leur P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, grâce à une optimisation de leur traitement médical, et n'entrent plus dans les critères de prescription de l'oxygénothérapie de longue durée.

Les patients doivent idéalement être réévalués 3 mois après la prescription de l'oxygénothérapie.

L'oxygénothérapie doit être titrée individuellement chez tous les patients. Le patient doit à tout le moins bénéficier d'un suivi par saturométrie de pouls.

Au plan de la forme d'administration de l'oxygénothérapie, le jury confirme le recours nécessaire au mode d'administration le moins coûteux pour autant que celui-ci permette une correction de l'hypoxémie dans toutes les composantes de la vie du patient (déambulation en extérieur, efforts de la vie courante). L'oxyconcentrateur, dans son utilisation classique actuelle, ne permet que le traitement au domicile. Les patients peuvent actuellement bénéficier de l'utilisation d'oxyconcentrateurs portables mais il n'existe aucune convention avec l'INAMI pour ce type d'appareillage. Le patient doit le louer à titre personnel.

#### Recommandations :

1. Les patients BPCO sévères stables et souffrant d'une insuffisance respiratoire avec P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) au repos doivent bénéficier d'une oxygénothérapie de longue durée > 15 heures par jour. (GRADE B, forte recommandation)
2. L'oxygénothérapie doit être initialisée par un praticien expérimenté, après bilan (notamment avec une détermination de la gazométrie du sang artériel) et tenant compte des recommandations. (GRADE C, forte recommandation)
3. Les patients doivent être régulièrement réévalués et leur oxygénothérapie doit être titrée individuellement. (GRADE B, forte recommandation)
4. Pour autant qu'une oxygénation suffisante soit obtenue, la forme d'administration la moins chère doit être privilégiée. L'oxygène liquide doit être réservé aux patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou à ceux qui déambulent régulièrement et pour une longue durée à l'extérieur. (GRADE C, forte recommandation)
5. Des modalités de remboursement des oxyconcentrateurs portables devraient être étudiées. (GRADE C, forte recommandation)

6. La couverture du coût de l'électricité doit être régulièrement adaptée en fonction de l'évolution des conditions économiques. (GRADE C, forte recommandation)

## **4.2. Une oxygénothérapie de courte durée a-t-elle une place dans le traitement de la BPCO ?**

### **4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

L'oxygénothérapie de courte durée dans le traitement de la BPCO n'a pas été discutée dans le résumé de l'analyse de la littérature.

### **4.2.2. Avis de l'expert (Dr Van Meerhaeghe)**

L'oxygène est également prescrit chez le patient BPCO sans hypoxémie de repos sévère durant le sommeil et l'exercice. Dans ces indications, l'efficacité de l'oxygénothérapie sur la mortalité reste incertaine.

#### **4.2.2.1. Oxygénothérapie durant le sommeil**

Les recommandations NCCC-NICE recommandent l'instauration d'une oxygénothérapie chez les patients dont la saturation en oxygène chute sous 90% durant 30% du temps de sommeil (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2004).

En l'absence d'hypoxémie diurne sévère ou d'apnées du sommeil sévères, l'oxygénothérapie ne démontre pas à ce jour d'influence favorable statistiquement significative sur la mortalité ou l'hémodynamique pulmonaire en cas de désaturation nocturne.

Une grande étude québécoise, sponsorisée par l'Université de Laval (Etude CANOX - Canadian Nocturnal Oxygen Trial) est en cours pour les patients BPCO hypoxémiques nocturnes (NCT01044628) (Ringbaek 2002).

#### **4.2.2.2. Oxygénothérapie durant l'effort**

L'ATS et la BTS recommandent une oxygénothérapie chez les patients qui désaturent (>4% ou saturation oxyhémoglobinée < 88-90%) durant l'effort. Il n'existe pas, à ce jour, de base scientifique solide.

Une étude danoise (financée par Copenhagen University Hospital Hvidovre) est en cours (NCT00592033) (Ringbaek 2011).

L'administration d'oxygène à l'effort augmente la durée de celui-ci et l'endurance. Elle limite la dyspnée d'effort.

En cas de dyspnée d'effort, l'oxygénothérapie est parfois prescrite en l'absence de désaturation, même à l'exercice, pour tenter d'améliorer la mécanique respiratoire et la dyspnée (Moore 2011, Nonoyama 2007, Eaton 2002). Une efficacité n'est pas clairement démontrée. La proportion de répondants est très variable entre les différentes études. Il ne se dégage pas de facteur prédictif positif d'une réponse positive détectable.

Une revue systématique de la littérature publiée en juin 2011 dans la Cochrane Library (Uronis 2011), analysant 18 publications (431 patients), incorporant des patients BPCO non hypoxémiques ou discrètement hypoxémiques et qui ne reçoivent l'Oxygène que de manière aiguë pour leurs symptômes de dyspnée (Short burst oxygen therapy). La dyspnée est significativement améliorée avec une pertinence clinique satisfaisante. La revue confirme néanmoins une grande hétérogénéité parmi les études incluses.

### 4.2.3. Conclusion du jury

Il n'existe pas à ce jour d'étude solide démontrant l'efficacité de l'oxygénothérapie nocturne, sauf en cas d'hypoxémie diurne associée.

Des études démontrent un bénéfice de l'oxygénothérapie sur la capacité d'exercice. Elles sont statistiquement significatives mais d'une signification clinique limitée.

#### Recommandations :

1. Il n'existe à ce jour pas de preuve de l'efficacité de l'oxygénothérapie pour limiter la dyspnée d'effort en l'absence d'hypoxémie de repos aux niveaux discutés ci-dessus. Une oxygénothérapie dans ce contexte n'est pas recommandée (GRADE C, forte recommandation)
2. La preuve d'efficacité de l'oxygénothérapie nocturne n'est actuellement apportée qu'en cas d'association d'hypoxémie diurne ou de la coexistence d'un syndrome d'apnées du sommeil justifiant traitement par cPAP (continuous positive airway pressure), si celle-ci ne corrige pas l'hypoxémie nocturne. La prescription d'une oxygénothérapie, dans ce contexte, doit être objectivement évaluée (GRADE C, forte recommandation).

# Conclusion générale

La BPCO est une affection fréquente : à l'échelle mondiale, sa prévalence est estimée à 210 millions de personnes. L'affection n'a pas seulement des effets importants sur les patients mais entraîne également des coûts élevés pour la société. En Belgique, les dépenses en médicaments utilisés contre la BPCO chez les personnes âgées de plus de 45 ans s'élevait à près de 150 millions d'euros en 2010.

L'ARRÊT TABAGIQUE est la manière la plus efficace de prévenir une évolution défavorable de la BPCO. En effet, fumer est la cause principale de la BPCO. Plus tôt le fumeur arrête de fumer, plus grand sera l'effet. Arrêter de fumer ralentit la détérioration de la fonction pulmonaire jusqu'au niveau du non-fumeur, réduit le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations et diminue la mortalité en comparaison des personnes qui continuent à fumer. La dépendance à la nicotine est toutefois une dépendance forte et il existe des arguments pour admettre qu'il est particulièrement difficile aux patients BPCO d'arrêter de fumer. Le traitement le plus efficace est la thérapie comportementale cognitive combinée à des médicaments. Étant donné le grand intérêt de l'arrêt tabagique dans la BPCO, nous recommandons une meilleure accessibilité financière pour des traitements anti-tabac efficaces.

Outre l'arrêt tabagique, l'intérêt de la RÉÉDUCATION PULMONAIRE est incontestable. La rééducation pulmonaire a pour effet d'accroître l'exercice physique, de réduire l'isolement social, d'améliorer l'humeur, de réduire l'atrophie musculaire et la perte de poids. En conséquence, la capacité d'effort s'améliore, la dyspnée se réduit, l'anxiété et la dépression diminuent et la maladie évolue moins vite. La rééducation pulmonaire comprend idéalement des exercices physiques, des exercices respiratoires, une éducation, de l'aide à l'arrêt tabagique, des conseils en matière d'alimentation, de l'ergothérapie et un accompagnement psychosocial. Actuellement, la Belgique ne compte qu'un nombre restreint de centres susceptibles d'offrir cette rééducation. L'accès y est donc limité. Afin de stimuler l'observance thérapeutique, il est recommandé de proposer des programmes à des heures adéquates pour les patients, dans des lieux faciles d'accès et accessibles aux patients ayant des limitations. Une approche ambulatoire dans un environnement spécialisé doit être recommandée. Par ailleurs, il convient d'explorer quels en sont les aspects partiels qui peuvent être développés dans la 1<sup>re</sup> ligne.

L'UTILISATION CHRONIQUE DE MÉDICAMENTS atténue les symptômes de la BPCO. Cette thérapie est mise en place par étapes, suivant les directives GOLD. Jusqu'à présent, il n'existe pas de preuve concluante que la thérapie d'inhalation améliore l'espérance de vie. Il n'y a pas non plus d'arguments pour adopter systématiquement, à titre d'approche initiale, soit des anticholinergiques à longue durée d'action, soit des bêta-2 mimétiques à longue durée d'action. Pour un effet équivalent, la préférence va au produit au coût le plus bas. La place de la théophylline est limitée. Le médecin doit également tenir compte du dispositif et de sa facilité d'emploi. Lorsqu'il délivre la médication, il est essentiel que le pharmacien conseille correctement le patient, lui explique le médicament, l'éduque sur la technique d'inhalation et l'encourage de manière répétée à l'observance thérapeutique.

En cas de BPCO stable grave et d'insuffisance respiratoire, l'OXYGÉNOTHÉRAPIE de longue durée peut prolonger l'espérance de vie des patients. La nécessité de l'oxygénothérapie doit être objectivée par détermination des gaz du sang artériel. Depuis peu, c'est également une condition de remboursement de cette thérapie. Concernant le mode d'administration, il convient d'opter pour la manière la plus économique qu'une hypoxémie correcte autorise dans toutes les circonstances de la vie du patient.

La VACCINATION CONTRE LA GRIPPE est recommandée pour tous les patients BPCO étant donné que les infections virales des voies respiratoires (dont la grippe) peuvent provoquer une poussée de BPCO. La vaccination contre les pneumocoques n'a pas d'effet sur le nombre d'exacerbations.

Les POUSSÉES AIGUËS DE BPCO peuvent être légères, graves ou très graves. Le patient qui a une exacerbation très grave sera hospitalisé. Le patient qui a une exacerbation légère ou grave sera traité en ambulatoire si possible. La première étape consistera à optimiser la thérapie d'inhalation et à

l'appliquer jusqu'à la dose maximale. Le cas échéant, des corticostéroïdes oraux seront également administrés. Si les exacerbations sont légères, les antibiotiques ne sont pas indiqués. Ils seront administrés seulement en cas de détérioration de l'état général ou en cas d'absence d'amélioration par le traitement non antibiotique. L'antibiotique de premier choix sera l'amoxicilline. L'oxygénothérapie de courte durée est indiquée en cas de poussée grave de la BPCO et de saturation diminuée en oxygène. Ceci doit être déterminé au moyen d'une mesure des valeurs des gaz du sang artériel. L'oxygénothérapie est indiquée dans le cadre d'une poussée aiguë à titre temporaire uniquement et doit être stoppée dès que la nécessité disparaît.

Pour conclure, il importe de souligner qu'une bonne gestion de la BPCO réclame une approche multidisciplinaire. Dans ce contexte, le patient doit occuper une position centrale et doit être encouragé à gérer sa maladie de manière responsable (*patient empowerment*). Une bonne communication entre l'équipe de soins et le patient est essentielle. En cas d'hospitalisation, des soins trans-muros ininterrompus s'imposent pour maintenir la continuité des soins.

# Bibliographie

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Apr 17 2007;146(8):545-555.

Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* Feb 2008;63(2):122-128.

Akazawa M, Biddle AK, Stearns SC. Economic assessment of early initiation of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease using propensity score matching. 2008;2008/07/22:1003-16.

Akazawa M, Stearns SC, Biddle AK. Assessing treatment effects of inhaled corticosteroids on medical expenses and exacerbations among COPD patients: longitudinal analysis of managed care claims. 2008;2008/08/02(6):2164-82.

Akazawa M, Halpern R, Riedel AA, Stanford RH, Dalal A, Blanchette CM. Economic burden prior to COPD diagnosis: a matched case-control study in the United States. *Respir Med* 2008 Dec;102(12):1744-52.

Albert, R. K., J. Connett, and M. D. Bailey. "Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD." *The New England Journal of Medicine* 365.8 (2011): 689-98.

Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006 Mar;61(3):189-95.

Alsaeedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med.* Jul 2002;113(1):59-65.

Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med.* Nov 2007;101(11):2395-2401.

American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.

Anthonisen NR et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* Nov 1994;272(19):1497-1505.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005 152 233-39

Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006101.

ATS/ERS. American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.

Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med.* Jun 1988;9(2):311-324.

Aubin HJ. Communication personnelle (submitted)



BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgunsleitlinie COPD. 2011.

Baker, W. L., E. L. Baker, and C. I. Coleman. "Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: A mixed-treatment comparison meta-analysis." *Pharmacotherapy* 2009; 29 (8): 891-905.

Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:311-8.

Banham L et Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness : what works ? *Addiction* 2010 105 1176-89

[www.bapcoc.be](http://www.bapcoc.be)

Bapcoc richtlijn:

<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/Humanmedicine/Recommendations/7468570>

Bapcoc antibioticagids

<http://www.health.belgium.be/eportal/Myhealth/Care/Properuse/Antibiotics/Humanmedicine/Recommendations/7468570> Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk.

BAPCOC. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.

Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. Feb 17 1996;347(8999):436-440.

Bardsley PA, Howard P, DeBacker W, et al. Two years treatment with almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J*. Mar 1991;4(3):308-310.

Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):63S-66S.

Bauwens, O., et al. "24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol." *Curr.Med Res.Opin*. 2009; 25 (2): 463-70

Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, et coll. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease- a systematic review. *Thorax* 2010; 65: 157-64.

Beauchamp MK, Janaudis-Ferreira T, Goldstein RS, Brooks D. Optimal duration of pulmonary rehabilitation for individuals with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Chron Respir Dis* 2011;8(2):129-40.

Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1988;138(3):624-629.

Berim, I. and S. Sethi. "The benefits of long-term systemic antimicrobial therapy in chronic obstructive pulmonary disease." *Ther.Adv.Respir Dis* 2011;; 5 (3): 207-16.

Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Binazzi B, et al. Impact of a rehabilitation program on dyspnea intensity and quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;81(3):186-95.

Bolin K, Wilson K, Benhaddi H et al. Cost-effectiveness of varenicline compared with nicotine patches for smoking cessation. Results from four European countries. *Eur J Public Health* 2009 19 650-4

Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al. [Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient](#). British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Development Group. *Thorax*. 2009 May;64 Suppl 1:i1-51.

Bousquet, J., J. Kiley, et al. (2010). "Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases." *Eur Respir J* 36(5): 995-1001.

Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Peslis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J*. Apr 1997;10(4):815-821.

Bratas O, Espnes GA, Rannestad T, Walstad R. Pulmonary rehabilitation reduces depression and enhances health-related quality of life in COPD patients--especially in patients with mild or moderate disease. *Chron Respir Dis* 2010;7(4):229-37.

Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med*. Mar 1989;149(3):544-547.

Briggs AH, Glick HA, Lozano-Ortega G, Spencer M, Calverley PM, Jones PW, et al. Is treatment with ICS and LABA cost-effective for COPD? Multinational economic analysis of the TORCH study. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):532-9.

British thoracic society physiotherapy guideline development group. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2011;64:i1-i52.

Brusselle, G. G. (2009). "Matrix metalloproteinase 12, asthma, and COPD." *N Engl J Med* 361(27): 2664-2665.

Brusselle G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) of Chronisch Obstructief Longlijden: definitie, pathogenese, klinische presentatie, natuurlijk verloop en fenotypes. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2011.

Brusselle, G. G., G. F. Joos, et al. (2011). "New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease." *The Lancet* 378(9795): 1015-1026.

Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2011 May 26.

Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj*. May 13 2000;320(7245):1297-1303.

Calverley PM. The future for tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):67S-69S.

Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. Feb 8 2003;361(9356):449-456.

Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Dec 2003;22(6):912-919.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Feb 22 2007;356(8):775-789.

Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. Aug 29 2009;374(9691):685-694.

Calverley PMA, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* 2010;104(12):1858-68.

Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011 Mar;139(3):505-12.

- 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*. Feb 2002;19(2):217-224.
- Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. Mar 2005;127(3):809-817.
- Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med*. May 1995;89(5):357-362.
- Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*. Aug 1998;114(2):411-415.
- Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010 Apr;23(2):135-44.
- Cazzola M, Pasqua F, Ferri L, Biscione G, Cardaci V, Matera MG. Rapid onset of bronchodilation with formoterol/beclomethasone Modulite and formoterol/budesonide Turbuhaler as compared to formoterol alone in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):118-22.
- Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration*. 1999;66(5):434-439.
- Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Celli BR. What is the best pharmacological treatment to prevent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Pol Arch Med Wewn*. Apr 2008;118(4):172-174.
- 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*. Aug 15 2008;178(4):332-338.
- Chapman KR, Arvidsson P, Chuchalin AG, et al. The addition of salmeterol 50 microg bid to anticholinergic treatment in patients with COPD: a randomized, placebo controlled trial. *Chronic obstructive pulmonary disease. Can Respir J*. May-Jun 2002;9(3):178-185.
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008 May 1;5(4):549-55.
- Chong, J., et al. "Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane database of systematic reviews (Online)*: 2011.
- Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *Bmj*. Dec 10 1988;297(6662):1506-1510.
- Chuck A, Jacobs P, Mayers I, Marciniuk D. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2008 Nov;15(8):437-43.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest*. May 1994;105(5):1411-1419.
- COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest*. Dec 1997;112(6):1514-1521.

- Cooper CB, Davidson AC, Cameron IR. Aminophylline, respiratory muscle strength and exercise tolerance in chronic obstructive airway disease. *Bull Eur Physiopathol Respir.* Jan-Feb 1987;23(1):15-22.
- Covey LS, Glassman AH, Stetner F et al. Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1997 154 263-5
- Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* Sep 2009;34(3):641-647.
- Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Sep 1 2001;164(5):778-784.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010 Jun;65(6):473-9.
- Dalal AA, St CM, Petersen HV, Roberts MH, Blanchette CM, Manavi-Zieverink K. Cost-effectiveness of combination fluticasone propionate-salmeterol 250/50 microg versus salmeterol in severe COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:179-87.
- Dalal AA, Roberts MH, Petersen HV, Blanchette CM, Mapel DW. Comparative cost-effectiveness of a fluticasonepropionate/salmeterol combination versus anticholinergics as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:13-22.
- Dal Negro R, Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients (Structured abstract). 2007;Volume(2):169-76.
- Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. 2008;2008/05/21(1):1-10.
- Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res.* May 1994;65(2):161-171.
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* Jul 1994;150(1):11-16.
- Decramer M, Derom E, Gosselink R, et coll. Rapport du groupe de travail Rééducation Respiratoire. Bruxelles; 2003.
- Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, 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.* Apr 30- May 6 2005;365(9470):1552-1560.
- Delea TE, Hagiwara M, Dalal AA, Stanford RH, Blanchette CM. Healthcare use and costs in patients with chronic bronchitis initiating maintenance therapy with fluticasone/salmeterol vs other inhaled maintenance therapies. *Curr Med Res Opin* 2009 Jan;25(1):1-13.
- De Swaef A. Cijfers over de afgeleverde geneesmiddelen in de ambulante sector. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2011.
- Di Meo F, Pedone C, Lubich S, Pizzoli C, Trallesi M, Incalzi RA. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing* 2008 Sep;37(5):530-5.
- Donald P, Tashkin, M.D., Bartolome, et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008 Oct; 359:1543-1554
- 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.* Jul 2002;122(1):47-55.

Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jul 15;182(2):155-62.

Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. Nov 26 2008;300(20):2407-2416.

D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An appraisal of pharmacoeconomic evidence of maintenance therapy for COPD. *Chest* 2006 Jun;129(6):1693-708.

D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest*. May 2001;119(5):1347-1356.

Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R, et al. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. *Respir Med* 2009 Jan;103(1):12-21.

Eaton T et al ; *Eur Respir J* 2002; 20: 306-312

Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J*. Sep 1991;4(8):926-931.

Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO en pratique ambulatoire (BAPCOC février 2009)

Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica: Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. *Huisarts Nu* 2009;38:311-28.

Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jul 15;176(2):162-6.

ERS Handbook Respiratory Medicine; Palange P and Simmonds A, 2010

Etter JF et Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation : a meta-analysis. *Tobacco Control* 2006 15 280-5

Evans WV. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances, and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Dec 15 1984;289(6459):1649-1651.

Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.

Fabbri, L. M., F. Luppi, et al. (2008). "Complex chronic comorbidities of COPD." *Eur Respir J* 31(1): 204-212.

Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. Aug 29 2009;374(9691):695-703.

Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010;10:11.

Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, et coll. Nutritional Intervention in COPD : A Systematic Overview. *Chest* 2001; 119: 353-63.

Fletcher, C. and R. Peto (1977). "The natural history of chronic airflow obstruction." *Br Med J* 1(6077): 1645-1648.

- Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J*. Jan 30 1960;1(5169):297-303.
- Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J*. Oct 14 1961;2(5258):979-985.
- Fritscher L, Chapman KR. Seretide: a pharmacoeconomic analysis. *J Med Econ* 2008;11(3):555-70.
- Gaebel, K., et al. "Triple therapy for the management of COPD: A review." *COPD* 2011; 8 (3): 206-43.
- Gallefoss F. The effects of patient education in COPD in a 1-year follow-up randomised, controlled trial. *Patient Educ Couns*. Mar 2004;52(3):259-266.
- Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van MM. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2010 Mar;19(1):68-74.
- Garcia-Talavera I, Figuera M, Aguirre-Jaime A. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax*, 2011 ;66 :631-2.
- Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med*. May-Jun 2006;4(3):253-262.
- Geijer RMM, Chavannes NH, Muris JWM, Sachs APE, Schermer T, Smeele IJM, et al. NHG-Standaard Astma bij volwassenen. *Huisarts en Wetenschap* 2007;50(11):537-51.
- Gillissen A, Buhl R, Rabe KF, Vogelmeier C, Welte T. [Bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Med Klin (Munich)*. May 13 2005;100(5):246-254.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease (gold), global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.
- Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008 Oct;32(4):844-53.
- [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007.
- GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease, global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.
- Golmohammadi K, Jacobs P, Sin DD. Economic evaluation of a community-based pulmonary rehabilitation program for chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). 2004;Volume(3):187-96.
- Goodwin RD, Lavois KL, Lemeshow AR et al. Depression, anxiety, and COPD : the unexamined role of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2011 octobre Epub ahead of print
- Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et coll. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *European Respiratory Journal* 2011; 37: 416-25.
- Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, et coll. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56: 779-84.
- Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*. May 1989;139(5):1188-1191.

Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration*. 1998;65(5):354-362.

Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995 Oct 1;123(7):518-27.

Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging*.2008;25(5):415-443.

Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. May 1987;135(5):1069-1074.

Halpin DM. Symbicort: a pharmaco-economic review. 2008;2008/01/01(2):345-62.

Halpin DMG, Gray J, Edwards SJ, Morais J, Singh D. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: A systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice* 2011;65(7):764-74.

Hanania NA, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest*. Sep 2003;124(3):834-843.

Hancock, D. B., M. Eijgelsheim, et al. (2010). "Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function." *Nat Genet* 42(1): 45-5

Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Jun 1992;5(6):659-664.

He, Z. Y., et al. "Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease." *Respiration* 2010; 80 (6) : 445-52.

Hemenway D, Solnick SJ, Colditz GA. Smoking and suicide among nurses. *Am J Public Health* 1993 83 249-51

Hettema JE et Hendricks PS. Motivational interviewing for smoking cessation : a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2010 78 868-84

Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J*. Apr 1991;4(4):415-420.

Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. Jun 17 2003;138(12):969-973.

Highland KB. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a long-term benefit? 2004;2004/03/17(2):113-9.

Hilberink SR, Jacobs JE, Breteler MH, de VH, Grol RP. General practice counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease to quit smoking: impact after 1 year of two complex interventions. *Patient Educ Couns* 2011 Apr;83(1):120-4.

Hilty, M., C. Burke, et al. (2010). "Disordered microbial communities in asthmatic airways." *PLoS One* 5(1): e8578.

Hodgkin JE. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 1990 Sep;11(3):447-60.

- Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. NHG-standaard Hartfalen. *Huisarts en Wetenschap* 2010;53(7):368-89.
- Hogg, J. C. and W. Timens (2009). "The pathology of chronic obstructive pulmonary disease." *Annu Rev Pathol* 4: 435-459.
- Home Oxygen Therapy. KCE reports 156C - Health Economy Assessment (HTA). 2011.
- Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and costeffectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010 Aug;65(8):711-8.
- Hosoe, M., et al. "Efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol in Caucasian and Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of data from two randomized, placebo-controlled studies." *Clin.Drug Investig.* 2011; 31.(4): 247- 55.
- <http://www.lungfunction.org/implementingequations.html>. 2011. Ref Type: Internet Communication
- Hughes JR. Dependence potential and abuse liability of nicotine replacement therapies. *Biomed Pharmacother* 1989 43 11-7
- Hughes JR, Gust SW, Keenan R et al. Long term use of nicotine vs placebo gum. *Arch Intern Med* 1991 151 1933-8
- Hurst, J. R., J. r. Vestbo, et al. (2010). "Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *New England Journal of Medicine* 363(12): 1128-1138.
- Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest.* Feb 1995;107(2):401-405.
- Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest.* Jun 1987;91(6):804-807.
- Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009;10:59.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 1997;155(4):1283-1289.
- Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax.* Aug 1997;52 Suppl 3:S16-21.
- Jones, P. W. (2001). "Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease." *Thorax* 56(11): 880-887.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654.
- Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med* 2011 Jun;105(6):892-9.
- Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews Online*;2011.
- Khdour MR, Agus AM, Kidney JC, Smyth BM, Elnay JC, Crealey GE. Cost-utility analysis of a pharmacy-led selfmanagement programme for patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2011 Aug;33(4):665-73.



- Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011 May;105(5):719-26.
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011 Feb;37(2):273-9.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van COPD 2010; Available from: [http://www.cbo.nl/Downloads/938/rl\\_copd\\_beh\\_onderh\\_10.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/938/rl_copd_beh_onderh_10.pdf).
- Laforce C, Aumann J, de Teresa PL, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 mug) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):162-8.
- Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak COPD. *Huisarts en Wetenschap* 2007 Jul;50(8):S21-S27.
- Lee KH, Phua J, Lim TK. Evaluating the pharmaco-economic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore. *2006;2006/04/26(12):2190-6*.
- Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH, Koeter GH, Postma DS, Kerstjens HA. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest*. Feb 2002;121(2):597-608.
- Lopez, A. D., C. D. Mathers, et al. (2006). "Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data." *The Lancet* 367(9524): 1747-1757.
- Lorenzi CM, Cilione C, Rizzardi R, et coll. Occupational therapy and pulmonary rehabilitation of disabled COPD patients. *Respiration* 2004; 71: 246-51.
- Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Dec 28 2000;343(26):1902-1909.
- Magnussen H, Verkindre C, Jack D, Jadayel D, Henley M, Woessner R, et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010 Dec;104(12):1869-76.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 1999;115(4):957-965.
- Mahler DA, Wire P, Horstman D, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2002;166(8):1084-1091.
- Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. Jun 2004;59(6):471-476.
- Mannino DM, Sonia BA, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007 Mar;62(3):237-41.
- Mansori, F., et al. "The effect of inhaled salmeterol, alone and in combination with fluticasone propionate, on management of COPD patients." *Clin.Respir.J.* 2010; 4 (4): 241-47.
- Mauskopf JA, Baker CL, Monz BU, Juniper MD. Cost effectiveness of tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of the evidence. *J Med Econ* 2010;13(3):403-17.
- McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax*. Mar 1993;48(3):227-232.

- Medical Research Council. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *Br Med J*. May 28 1966;1(5499):1317-1322.
- Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
- Miller MR, Hankinson JL, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Mills EJ, Wu P, Lockhart I et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 173.390 individuals. *Tobacco Induc Dis* 2010 8-8
- Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical Epidemiology* 2011;3(1):107-29.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease : A 2 year follow-up study. *Thorax* 2004;59:387-95
- Mittmann N, Hernandez P, Mellstrom C, Brannman L, Welte T. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives. 2011;2011/04/21(5):403-14.
- Molken MP, Van Doorslaer EK, Rutten FF. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980-1991. *Soc Sci Med* 1992 Jul;35(2):161-75.
- Monninkhof E, van der Valk P, van der Palen J, van Herwaarden C, Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Nov 2003;22(5):815-820.
- Moore RP, Berlowitz DJ, Pretto JJ et al. A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without testing hypoxaemia. *Thorax* 2011; 66: 32-37
- Moullec G, Laurin C, Lavoie KL, Ninot G. Effects of pulmonary rehabilitation on quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2011 Mar;17(2):62-71.
- Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1993;148(4 Pt 1):1030-1036.
- Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Jun 8 1989;320(23):1521-1525.
- Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2010;2:25-36.
- Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006829.
- Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006826.
- National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London, UK.: National Clinical Guideline Centre; 2010.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl.1): i1-i232.

Nelson H, Weiss S, Bleecker E, Yancey S, Dorinsky P, SMART Study Group. The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006 Jan; 129 (1): 15-26.

Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a costutility analysis under real-world conditions. 2010;2010/09/17:47.

#### NICE

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2010; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101>.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 12. 2004 Feb.

NICE. National Institute for Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 12. 2004.

Nichol GM, Frith PA, Latimer KM, McCarthy PJ, Oliver JR. Effect of exercise on atrial natriuretic peptide (ANP) levels in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1988 Aug;138(2):488.

Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999 Mar 2;130(5):397-403.

Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Jul 14;282(2):137-44.

Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999 Nov 8;159(20):2437-42.

Nici L, Donner C, Wouters E, et coll. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 173: 1390-413.

Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Sep 6 2005;143(5):317-326.

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.

Nonoyama ML et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 343-349

Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med* 2005;4(6):381-95.

Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care* 2009 Apr;15(4):226-32.

O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. Jun 2004;23(6):832-840.

O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest*. Sep 2006;130(3):647-656.

O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med*. Jul 1992;86(4):317-325.

OMS. Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.

Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Feb 2004;23(2):241-249.

Patrick DM, Dales RE, Stark RM, Laliberte G, Dickinson G. Severe exacerbations of COPD and asthma. Incremental benefit of adding ipratropium to usual therapy. *Chest*. Aug 1990;98(2):295-297.

Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. Jun 24 1999;340(25):1948-1953.

Peach H, Pathy MS. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. Aug 1981;36(8):585-589.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Standardisation of lung function testing: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.

Poole PJ, Veale AG, Black PN. The effect of sustained-release morphine on breathlessness and quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1998;157(6 Pt 1):1877-1880.

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002733.

Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network metaanalysis. *BMC Med* 2009;7:2.

Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD005305.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der MT, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011 Aug 2;155(3):179-91.

Quanjer PH, Enright PL, Miller MR, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, et al. Open letter: the need to change the method for defining mild airway obstruction. *Prim Care Respir J* 2010 Sep;19(3):288-91.

Rabe, K. F., S. Hurd, et al. (2007). "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary." *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 176(6): 532-555.

Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011 Sep 10;378(9795):1038-47.

Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003902.

Rascati KL, Akazawa M, Johnsrud M, Stanford RH, Blanchette CM. Comparison of hospitalizations, emergency department visits, and costs in a historical cohort of Texas Medicaid patients with chronic obstructive pulmonary disease, by initial medication regimen. 2007;2007/08/19(6):1203-13.

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011;27(Supplément 1).

- Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*. May 1996;109(5):1156-1162.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 2001;163(5):1087-1092.
- Rennard, SI, Calverley PM, Goehring UM, Bredenbröker D, Martinez FJ. "Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast--the importance of defining different subsets of patients with COPD." *Respir. Res.* 2011;12: 18
- Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Br J Dis Chest*. Jul 1987;81(3):287-292.
- Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. Jul 2000;162(1):174-178.
- Rice KL, Kunisaki KM, Niewoehner DE. Role of tiotropium in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2(2):95-105.
- Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et coll. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 4S-2.
- Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling 2008; Available from: <http://inami.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>.
- Ringbaek et al: Does long-term oxygen therapy reduce hospitalization in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J*. 2002; 20(1): 38-42
- Ringbaek T. <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Access on March 6th 2011. NCT00592033. Effect of Oxygen in Normoxaemic COPD Patients Who Desaturate During Exercise
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: a systematic review. *Chest* 2009 Oct;136(4):1029-38.
- Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations 5: management. *Thorax* 2006 ; 61(6) : 535-44
- Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 2002;121(4):1058-1069.
- Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001;19(6):623-42.
- Schembri S, Morant S, Winter JH, et coll. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567-72.
- Schneider C, Jick SS, Bothner U et al. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010 137 341-7
- Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med*. Oct 1999;93(10):715-718.
- Sethi, S. and T. F. Murphy (2008). "Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease." *N Engl J Med* 359(22): 2355-2365.

- Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA*. Nov 5 2003;290(17):2301-2312.
- Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Dec 2005;60(12):992-997.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):712-9.108
- Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008 Jul;63(7):592-8.
- Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*.Feb 9 2009;169(3):219-229.
- Singh S, Loke YK. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A critical review and update. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010;16(2):118-22.
- Smeele IJM, Van Schayck CP, van der Molen T, Thoonen B, Schermer T, Sachs APE, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts en Wetenschap* 2007;50(8):362-79.
- Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther* 2008 Aug;30(8):1416-25.
- Soriano JB, Maier WC, Visick G, Pride NB, Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17(12):1075-80
- Soriano JB, Sin DD, Zhang X, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. Mar 2007;131(3):682-689.
- Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):721-32.
- Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):571-7.
- SPLF. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011;27(Supplément 1).
- Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(1):71-88.
- Stav D, Raz M, Shpirer I. Three years of pulmonary rehabilitation: inhibit the decline in airflow obstruction, improves exercise endurance time, and body-mass index, in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2009;9:26.
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009 Sep;34(3):634-40.
- Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*. May 2008;31(5):927-933.
- Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a metaanalysis. *Thorax*. Nov 2003;58(11):937-941.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Jan 2003;21(1):74-81.

Tandon MK, Phillips M, Waterer G, Dunkley M, Comans P, Clancy R. Oral immunotherapy with inactivated nontypeable *Haemophilus influenzae* reduces severity of acute exacerbations in severe COPD. *Chest* 2010 Apr;137(4):805-11.

Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharmacol Ther* 2011 Feb;24(1):147-52.

Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011 Mar;139(3):591-9.120.

Tonnesen P, Mikkelsen K, Brenann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006 130 335-42

Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax*. Jul 1995;50(7):750-754.

Uronis H. & al. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; jun15: CD006429.

Van den Bruel A, Gailly J, Devriese S, Vrijens F, Ramaekers D. Pulmonary Function Tests in Adults, Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE). KCE reports 60A (D2007/10 273/27) 2007; Available from: [http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20071027329.pdf](http://www.kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027329.pdf).

van der Palen J, Monninkhof E, van d, V, Sullivan SD, Veenstra DL. Cost effectiveness of inhaled steroid withdrawal in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (Structured abstract). *Thorax* 2006;61:29-33.

Vandevoorde J. Diagnose van COPD. Consensusvergadering RIZIV 24 november 2011.

van Durme, Y. M., K. M. Verhamme, et al. (2009). "Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study." *Chest* 135(2): 368-377.

van Enckevort PJ, TenVergert EM, Bonsel GJ, et al. Technology assessment of the Dutch Lung Transplantation Program. *Int J Technol Assess Health Care*. Spring 1998;14(2):344-356.

van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J*. May 2000;15(5):878-885.

van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med* 2010 Jul;104(7):995-1004.

Van Schayck CP, Kaper J, Wagena EJ, Wouters EF, Severens JL. The cost-effectiveness of antidepressants for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Addiction* 2009 Dec;104(12):2110-7.

Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. Oct 1988;138(4):850-855.

Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. May 29 1999;353(9167):1819-1823.

Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Apr 2005;60(4):301-304.

- Vestbo J, Edwards LD, Scanion PD et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011 365 1184-92
- Vieira DS, Maltais F, Bourbeau J. Home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2010 Mar;16(2):134-43.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. Feb 2002;19(2):209-216.
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010;11:135.
- von Leupoldt A, Hahn E, Taube K, Schubert-Heukeshoven S, Magnussen H, Dahme B. Effects of 3-week outpatient pulmonary rehabilitation on exercise capacity, dyspnea, and quality of life in COPD. *Lung* 2008 Nov;186(6):387-91.
- Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001288.
- Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2010; 11: CD001390.
- Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Respirology* 2011;16(2):350-8.
- Watanabe S, Kanner RE, Cuttillo AG, et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Nov 1989;140(5):1269-1273.
- Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002 May 22;20(17-18):2166-73.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 1 2008;177(1):19-26.
- Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-8
- Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews Online*;2010.
- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2009;180(8):741-750.
- West R et Sohal T. « Catastrophic » pathways to smoking cessation : findings from a national survey. *BMJ* 2006 332 458-60
- Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review for a clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med*. Nov 6 2007; 147(9): 639-53.



- Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, Trenk D, Kronenberger H. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. May 1994;105(5):1383-1391.
- Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003 Jun;86(6):497-508.
- Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004 Jun;125(6):2011-20.
- Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med*. Dec 31 1981;305(27):1611-1616.
- Worth H, Forster K, Eriksson G, Nihlen U, Peterson S, Magnussen H. Budesonide added to formoterol contributes to improved exercise tolerance in patients with COPD. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1450-9.
- Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD002991.
- Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax*. May 1989;44(5):387-390.
- Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy. *Eur J Health Econ* 2010 Nov 18.
- ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. Jun 2001;119(6):1661-1670.