

RIZIV – Conférence de consensus  
Résumé de la littérature

**PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS  
AIGUES DE BPCO EN PRATIQUE  
AMBULATOIRE**

CHATER B., FOULON V., LAEKEMAN G., SIMOENS S.

Traduction : COUNESON B.

## **Table des matières**

### **Chapitre 1 : Traitement d'une exacerbation aigue légère à modérée**

<b>0. Remarques introductives</b> .....	<b>2</b>
Introduction : Exacerbations aiguës, légères à modérées .....	2
Objectif .....	2
Stratégie de recherche.....	2
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	3
Évaluation critique de la littérature .....	3
Analyse des données et interprétation .....	4
Résultats de la stratégie de recherche .....	4
<b>1. Quelle est la place des médicaments dans le traitement des exacerbations légères à modérées ?</b> .....	<b>7</b>
1.1 Technique correcte d'inhalation et instruction .....	7
1.2 Utilisation de broncho-dilateurs .....	7
1.2.1 (Re)instauration de broncho-dilateurs .....	7
1.2.2 Augmenter la dose et / ou la fréquence d'utilisation de broncho-dilateurs .....	7
1.2.3 Adaptation de la forme d'administration .....	8
1.3 Emploi de mucolytiques .....	8
1.4 Emploi de corticostéroïdes oraux .....	8
1.4.1 Démarrer les corticostéroïdes oraux .....	8
1.4.2 Choix du produit, dosage et durée du traitement.....	9
1.4.3 Effets secondaires .....	9
1.4.4 Education des patients .....	9
1.5 Usage des corticostéroïdes inhalés.....	10
1.6 Usage de la théophylline.....	10
<b>2. Quels sont les critères pour l'emploi d'antibiotiques dans le traitement d'une exacerbations aiguë de BPCO ?</b> .....	<b>11</b>
2.1 Instauration d'un antibiotique .....	11
2.1 Choix de l'antibiotique et durée du traitement.....	11
<b>3. Quelle est la place des thérapies non-médicamenteuses dans le traitement des exacerbations légères à modérées de BPCO ?</b> .....	<b>13</b>
3.1 Physiothérapie.....	13
3.2 Réhabilitation pulmonaire .....	13
3.2.1 Pendant une exacerbation aiguë .....	13
3.2.2 Après une exacerbation aiguë .....	13
<b>4. Quel schéma peut être suivi pour le traitement d'exacerbations légères à modérées de BPCO ?</b> .....	<b>14</b>
<b>Références chapitre 1</b> .....	<b>15</b>

## Chapitre 2 : Traitement chronique

<b>0. Remarques introductives</b> .....	<b>17</b>
Stratégie de recherche.....	17
Analyse des données.....	18
Résultats de la stratégie de recherche.....	18
Questions du jury à propos du traitement chronique.....	21
<b>1. Quelle est la place des médicaments dans un traitement chronique?</b> .....	<b>24</b>
1.1 Les directives en général.....	24
1.1.1. ATS / ERS.....	25
1.1.2. BAPCOC.....	25
1.1.3. COPDd.....	25
1.1.4. GOLD.....	25
1.1.5. NICE.....	28
1.1.6. OMS.....	28
1.1.7. SPLF.....	28
1.2. Options thérapeutiques spécifiques.....	30
1.2.1. Broncho-dilateurs.....	30
1.2.1.1 Généralités.....	30
1.2.1.2 Comparaison entre broncho-dilateurs à courte et à longue durée d'action.....	33
1.2.1.3 Comment positionner indacaterol ?.....	41
1.2.1.4 Association de broncho-dilateurs.....	44
1.2.1.5 Les bêta-agonistes.....	44
1.2.1.6 Anticholinergiques.....	47
1.2.2 Dérivés de xanthines.....	50
1.2.3 Corticoïdes inhalés.....	52
1.2.4 Corticoïdes oraux.....	57
1.2.5 Les mucolytiques.....	58
1.2.6 Antitussifs.....	60
1.2.7 Antibiotiques.....	61
1.2.8 Antileukotriènes.....	63
1.2.9 Inhibiteurs de la phosphodiesterase-4: le roflumilast.....	63
1.2.10 Antioxydants.....	65
1.2.11 Vasodilatateurs.....	65
1.2.12 Stimulants respiratoires.....	65
1.2.13 Narcotiques.....	65
1.2.14 Thérapies combinées.....	66
1.2.14.1 Généralités.....	66
1.2.14.2 Bêta-agonistes courte durée + anticholinergiques / théophylline.....	66
1.2.14.3 Bêta-agonistes longue durée + anticholinergiques courte durée.....	67
1.2.14.4 Bêta-agonistes longue durée et théophylline.....	68
1.2.14.5 Bêta-agonistes longue durée et corticoïdes inhalés.....	68
1.2.14.6 Bêta-agonistes longue durée et anticholinergiques longue durée.....	69
1.2.14.7 Bêta-agoniste longue durée + corticoïde inhalés + anticholinergiques longue durée.....	69
1.3 Instruments auxiliaires.....	75
1.3.1 Nébulisateurs.....	75

1.3.2 Aérosols-doseurs .....	75
1.3.3 Chambres d'expansion .....	76
<b>2. Quelle est le rôle de la réhabilitation pulmonaire dans la gestion de la BPCO?.....</b>	<b>77</b>
Definition.....	77
But.....	77
Contenu.....	77
Indications .....	77
Niveau de preuve.....	78
2.1 Physiothérapie.....	80
2.1.1 Position .....	83
2.1.2 Moyens auxiliaires pour la marche.....	83
2.1.3 Techniques de respiration .....	83
2.1.4 Traitement de l'anxiété et de la panique.....	84
2.1.5 Exercices pratiques .....	84
2.1.6 Entraînement des muscles respiratoires et du plancher pelvien.....	84
2.1.7 Techniques pour libérer les voies respiratoires.....	85
2.1.8 Entraînement de la musculature pelvienne .....	85
2.2 Education .....	86
2.3 Interventions psychosociales et comportementales.....	87
2.4 Conditions nutritionnelles.....	88
<b>3. Quelle est la place des vaccinations dans le traitement de BPCO ?.....</b>	<b>91</b>
3.1 Influenza .....	91
3.2 Pneumocoques.....	91
3.3 Autres vaccins .....	92
<b>Références chapitre 2.....</b>	<b>93</b>

### Chapitre 3 : Sevrage tabagique

<b>0. Remarques introductives</b> .....	<b>110</b>
Introduction.....	110
Objectif .....	110
Stratégie de recherche.....	110
Analyse des données et interprétation .....	111
Résultats de la stratégie de recherche .....	111
<b>1. Quelle est la place des médicaments (préparations de substitution nicotinique, nortriptyline, bupropion, et varenicline) et de la thérapie comportementale dans le traitement du sevrage tabagique chez les patients BPCO?.....</b>	<b>113</b>
1.1 L'importance du sevrage tabagique.....	113
1.2 Les options différentes .....	113
1.2.1 Pharmacothérapie .....	114
1.2.1.1 Substitution nicotinique (NRT) .....	114
1.2.1.2 Bupropion.....	114
1.2.1.3 Nortriptyline .....	114
1.2.1.4 Varenicline .....	114
1.2.2 Thérapie comportementale .....	115
1.2.2.1 Interventions minimales (minimal counseling).....	115
1.2.2.2 Interventions intensives (intensive counseling) .....	115
<b>Références chapitre 4</b> .....	<b>116</b>

## Chapitre 4 : Evaluation économique

<b>0. Remarques introductives</b> .....	<b>118</b>
Evaluation économique.....	118
Objectif .....	118
Stratégie de recherche.....	118
Critères d'inclusion/d'exclusion .....	119
Évaluation critique de la littérature .....	121
Résumé d'évaluations économiques .....	121
Résultats de la stratégie de recherche .....	121
<b>1. Quelle est la place des médicaments dans la gestion des crises de BPCO légères ou modérées?</b> .....	<b>123</b>
1.1 Emploi de bronchodilatateurs.....	123
1.2 Emploi de mucolytiques .....	123
1.3 Emploi de corticostéroïdes oraux .....	123
1.4 Emploi de théophylline.....	123
1.5 Emploi de thérapie combinée.....	123
<b>2. Quels sont les critères pour l'emploi d'antibiotiques lors de crises de BPCO? Durée?</b> .....	<b>124</b>
<b>3. Quelle est la place de l'oxygène?</b> .....	<b>125</b>
<b>4. Quelle est la place des traitements non-médicamenteux dans la gestion de crises de BPCO légères ou modérées?</b> .....	<b>125</b>
4.1 Physiothérapie.....	125
4.2 Réhabilitation pulmonaire .....	125
4.3 Hôpital à la maison (hospital-at-home).....	125
4.4 Auto-traitement .....	125
<b>5. Quel schéma peut être suivi lors de la gestion de crises légères ou modérées de BPCO?</b> .....	<b>126</b>
<b>6. Quelle est la place des médicaments dans le traitement chronique?</b> .....	<b>126</b>
6.1 Emploi de bêta-mimétiques.....	126
6.2 Emploi de corticostéroïdes à inhaler .....	127
6.3 Emploi de corticostéroïdes oraux.....	127
6.4 Emploi d'anticholinergiques .....	127
6.5 Emploi de mucolytiques.....	128
6.6 Emploi d'antileukotriènes .....	128
6.7 Emploi de dérivés de xanthine .....	128
6.9 Emploi de thérapie combinée.....	129
6.10 Emploi d'antibiotiques .....	130
<b>7. Est-ce qu'il existe un plan par étapes? Il y a-t-il un rôle spéciale pour certaines molécules ou certaines classes de médicaments chez des phénotypes spécifique de BPCO?</b> .....	<b>131</b>
<b>8. Quelle est la place de la réhabilitation pulmonaire?</b> .....	<b>130</b>
<b>9. Quelle est la place de la vaccination?</b> .....	<b>131</b>
<b>10. Quelle est la place de l'hôpital à la maison? (hospital-at-home)?</b> .....	<b>131</b>
<b>11. Quelle est la place des médicaments et de la thérapie comportementale?</b> .....	<b>132</b>
<b>Références chapitre 4</b> .....	<b>133</b>

## **Liste des abréviations**

AMP	Adenosine monophosphate
ATS / ERS	American Thoracic Society and European Respiratory Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BAPCOC	Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee
BI	Betrouwbaarheidsinterval – Intervalle de confiance
BMI	Body Mass Index – Indice de masse corporelle
BPCO	Bronchopneumopathies chroniques obstructives
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRDQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CVF	Capacité vitale forcée
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
DPI	Dry Powder Inhaler
ECR	Essais contrôle randomisé
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1s
FVC	Forced Vital Capacity
FVC	Forced Vital Capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IBKR	Incrementele Baten-Kostenratio
ICS	Inhaled Corticosteroids
IKER	Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (Rapport coûts incrémentaux / efficacité)
IKUR	Incrementele Kosten-Utiliteitsratio (Rapport coûts incrémentaux / utilité)
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LABA	Long-acting $\beta$ -agonist (Bêta-stimulant adrénergique à action prolongée)
LAMA	Long-acting Muscarinic Antagonist (Antagoniste muscarinique à action prolongée)
MDI	Metered Dose Inhaler (inhalateur-doseur)
MEF	Maximal Expiratory Flow
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Orde van Medische Specialisten
OR	Odds Ratio
p.o.	<i>per os</i>
PaO <sub>2</sub>	Partiële zuurstofdruk – Pression d'oxygène partielle
PEF	Peak Expiratory Flow

q.i.d.	<i>quater in die</i>
QALY	Quality-Adjusted Life Year (année de vie ajustée sur la qualité)
RCTs	Randomized Clinical Trials
RIZIV	Rijksdienst voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SABA	Short-acting $\beta$ -agonist (bêta-stimulant adrénergique à action brève )
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist (antagoniste muscarinique à action brève)
SGRQ	St.George Respiratory Questionnaire
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
TDI	Transitional Dyspnea Index
VEM1	Volume expiratoire maximal en une seconde
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en une seconde



## **Chapitre 1**

### **Traitement d'une exacerbation aigue légère à modérée**

### **Introduction : Exacerbations aiguës, légères à modérées**

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 *aiguë 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*.

### **Objectif**

L'objectif de ce document est d'évaluer la littérature internationale en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité des différentes mesures prises en traitement ambulatoire pour traiter les exacerbations aiguës de BPCO.

Lors de l'évaluation de l'effectivité, les paramètres suivants sont évalués :

- La fonction pulmonaire (VEM, CVF, DEP)
- Dosage du gaz du sang (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>)
- Tolérance à l'effort
- Symptômes : score de dyspnée (VAS), essoufflement ou sifflements, toux avec/ sans crachats, problèmes nocturnes d'essoufflement,...
- Qualité de vie
- Échec du traitement (par exemple défini par une nouvelle visite à la polyclinique)
- Mortalité

Pour les aspects pharmaco-économiques, veuillez consultez la partie 4.

### **Stratégie de recherche**

Les directives furent obtenues auprès d'experts et / ou via le lien vers « international guidelines » sur le site de la CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)).

Medline (Pubmed) et Embase furent consultés pour rassembler des études contrôlées et review systématiques supplémentaires. Voir ci-dessous pour les recherches introduites (d'après celles rapportées dans les directives internationales).

chronic[All Fields] AND obstructive[All Fields] AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]) AND ("Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) AND ("Anti bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[all fields] OR "antibiotics"[All fields]) AND (exacerbation[All fields] OR ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/07/15"[PDAT]))

("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("Forced expiratory volume"[All fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptoms"[all fields]) AND ("pharmacotherapy"[all fields] OR "drug treatment"[all fields] OR "management"[all fields] OR "managing"[all fields] OR "treatment"[all fields] OR "drug therapy"[all fields]) AND "exacerbation"[all fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/07/15"[PDAT]))

'chronic obstructive lung disease'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim OR [dutch]/lim) AND ('drug therapy' OR 'drug resistance') AND 'acute exacerbation' AND [2008-2012]/py AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)

### ***Critères d'inclusion et d'exclusion***

Les directives furent employées comme point de départ.

Les reviews systématiques et les ECR furent retenus seulement s'ils étaient publiés dans la période suivant la période étudiée dans les directives, ou quand de nouveaux éléments, qui n'étaient donc pas considérés dans les directives, étaient étudiés.

D'autres critères d'inclusion étaient que les traitements étudiés devaient être disponible en Belgique, que les traitements soient applicables en soin ambulatoire et qu'ils soient évalués à l'aide de limites cliniques relevantes.

### ***Évaluation critique de la littérature***

La qualité des directives fut évaluée à l'aide de l'instrument **AGREE II** ( Agree next step consortium, 2009, téléchargé le 6 juillet 2011 du site [www.agreetrust.com](http://www.agreetrust.com))

Pour l'évaluation de la littérature le système GRADE fut employé (voir [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)) et en ce qui concerne les ECR, un **score Jadad** fut calculé.

## ***Analyse des données et interprétation***

Les caractéristiques et résultats des directives, reviews systématiques et ECR inclus furent rassemblés par un chercheur (BC) et vérifiés par un autre (VF).

## ***Résultats de la stratégie de recherche***

Au total 11 directives furent étudiées, 8 d'entre elles furent retenues (voir annexes 1.1 et 1.2). Il s'agit des directives publiées par les organisations GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease) (1), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Grande-Bretagne) (2), OMS (Orde van Medisch Specialisten, Pays-Bas) (3), BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee) (4), ATS/ERS (American Thoracic Society and European Respiratory Society) (5), BTS/ACPRC (British Thoracic Society) (6), SPLF (Société de Pneumologie de la Langue Française) (6;7), et BÄK/AWMF/KBV (Bundesärztekammer /Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften / Kassenärztliche Bundesvereinigung, Allemagne) (8).

Les résultats de l'évaluation des directives avec l'instrument AGREE II sont disponibles dans l'annexe 1.3.

Les degrés de recommandation des directives sont disponibles dans l'annexe 1.4.

Le tableau 1.1 donne une vue d'ensemble des différentes options de traitement proposées dans les différentes directives. Le tableau contient aussi pour chaque directive la date limite de la littérature étudiée pour la mise au point de la directive en question.

Les résultats des recherches dans Medline et Embase sont synthétisés dans la Figure 1.1. Pour les recherches concernant la réhabilitation pulmonaire, veuillez consulter la partie 2.

Les tableaux récapitulatifs des études retenues se trouvent dans l'annexe 1.5.

Stratégie?	Directive											Datum tot wanneer evidentie beschikbaar
	ATS/ ERC  VS / EU 2004	NGC  VS 2007	LESA  Nederland 2007	BTS/ ACPRC Engeland 2009	BAPCOOC <i>nt ernstig</i> België 2009	SPLF  Franstalig 2009	NICE  Engeland 2010	OMS  Nederland 2010	GOLD  Worldwide 2010	BÄK/AWF/ KBV Duitsland 2011 <sup>1</sup>		
Technique correcte d'inhalation et instruction	X				Stap 1 (D)							2007
Utilisation de broncho-dilateurs		X			Stap 2 (D)							2007.
- Anticholinergiques	X							1		A		2009
- Beta-agonistes	X							1	X	A		30/06/10
- Ajouter un broncho-dilateur à longue durée r	X											08/2003
Augmenter la dose ou la fréquence de broncho-dilateurs					Stap 3		X		X (A)			30/06/10
Adaption de la forme d'administration	X				Stap 4							2007
Emploi d'un nébulisateur							X (2004)					2007
Théophylline		X					X (2004)	1-	X (IV; ZH)	B		30/06/10
Mucolytiques					Stap 5; (A -)							2007
Corticoides oraux	X	X			Stap 6 (A)			1	X (A)	A		30/06/10
Antibiotiques	X	X			Stap 7 (A)		X (2004)	1	X	B		30/06/10
- Amoxicilline 3 x 1 g par jour pendant 8 jours					(D)							2007
- Amoxicilline + acide clavulanique (3 x 875/125 mg; 8 j)					(D)							2007
- Cefuroxim axetil (3 x 500 mg; 8 j)					(D)							2007
- Moxifloxacin (400 mg / dag; 8 j)					(D)							2007 (
Corticoides inhalés	X											08/2003
Thérapies combinées							X (2004)	1/2		A		2009
Nébulisateurs							X (2004)	2				2009
Aerosols-doseurs							X (2004)	2				2009 )
Physiothérapie		X										2007
- Positive pressure mask							X (2004)					2004
Réhabilitation pulmonaire						X (G1+ / G2+)						03/2008
- Pendant une exacerbation aigue				X (D)								11/01/06i
- Après une exacerbation aigue				X (B)								11/01/06
Plan de suivi	X (ZH)						X (2004)			X (B)		30/06/10

Tableau 1.1 : synthèse des options de traitement évaluées dans les différentes directives ainsi que la date jusqu'à laquelle la littérature fut étudiée.

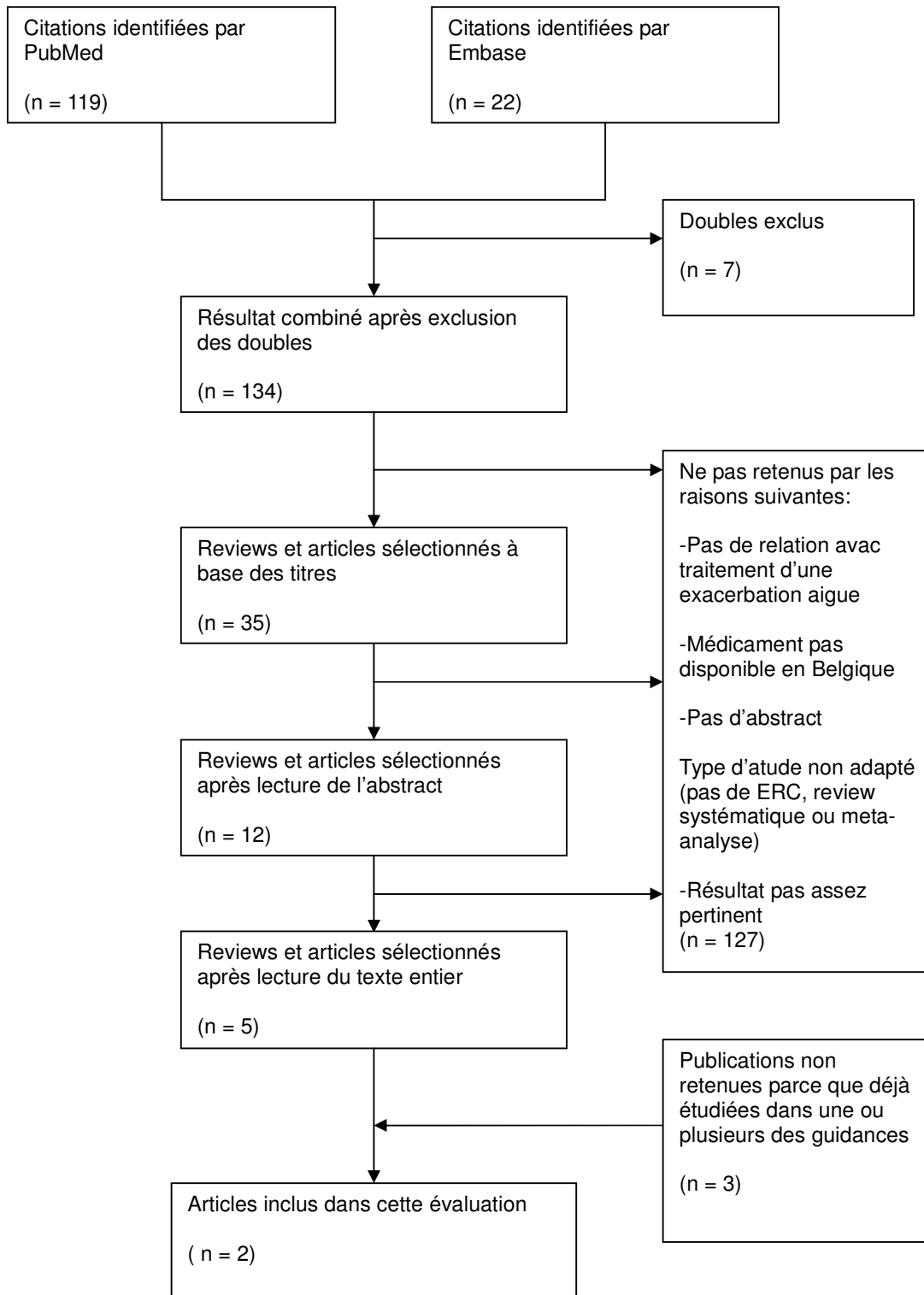


Figure 1.1 Résultats des recherches dans Medline et Embase

# 1. Quelle est la place des médicaments dans le traitement des exacerbations légères à modérées ?

## 1.1 Technique correcte d'inhalation et instruction

Aussi bien l'ATS/ERS que la BAPCOC (recommandation degré D)<sup>1</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).

## 1.2 Utilisation de broncho-dilateurs

### 1.2.1 (Re)instauration de broncho-dilateurs

Aussi bien l'ATS/ERS, la BAPCOC (recommandation degré D), les organisations NICE, GOLD et BÄK/AWMF/KBV recommandent la (re)instauration de broncho-dilateurs bêta2-mimétiques à courte durée lors d'une exacerbation. Bien que la littérature semble indiquer que les bêta2-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 (re)instauration des bêta2-mimétiques. Il n'y a pas d'évidence comme quoi combiner un bêta2-mimétique et l'ipatropium 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 beta2-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 bêta2-mimétique longue durée au traitement d'entretien du patient.

### 1.2.2 Augmenter la dose et / ou la fréquence d'utilisation de broncho-dilateurs

Augmenter la dose et / ou la fréquence des broncho-dilateurs à courte durée est recommandé par la BAPCOC, GOLD et NICE. Dans les directives de la BAPCOC le schéma de dosage suivant est recommandé.

#### **B2-mimétique à courte durée d'action :**

- salbutamol 100 µg : 2 inhalations (bouffées) 4 à 6 fois par jour (si aigu: 2 à 3 inhalations la première fois) ou
- terbutaline 500 µg : 1 inhalation 4 fois par jour

#### **anticholinergique à courte durée d'action :**

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

<sup>1</sup> Les degrés de recommandation correspondent aux degrés utilisés dans les directives

**association fixes de  $\beta$ 2-mimétique à courte durée d'action et d'anticholinergique :**

- bromure d'ipratropium 20  $\mu$ g + salbutamol 120  $\mu$ g : 2 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 à 4 inhalations la première fois)
- bromure d'ipratropium 20  $\mu$ g + fénoterol 50  $\mu$ g : 1 à 2 inhalation(s) 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 inhalations la première fois).

### 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 un dose adéquate. (recommandation BAPCOC)

## 1.3 Emploi de mucolytiques

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

Une méta-analyse récente (Cazzola, 2010) (9) fut conduite afin d'évaluer l'efficacité de l'erdosteïne dans le traitement (des exacerbations aiguës) de BPCO. Il s'agit d'une analyse de 15 ECR, avec un total de 1046 patients atteints de BPCO. Les études évaluaient l'effet de l'ergosteïne, avec une doses de 300 mg, en 2 à 3 prises par jour, et comparé avec un placebo ou un autre mucolytique. L'erdosteïne avait un effet significatif sur la fréquence des quintes de toux (significance par rapport à placebo de  $p=0,05$ ) ainsi que sur l'intensité des quintes (significance par rapport à placebo de  $p< 0.00001$ ). De plus, l'erdosteïne avait un effet positif sur la viscosité des expectorations (significance par rapport au placebo et autres traitement de  $p=0.008$ ) mais pas sur la purulence ( $p=0.25$ ). L'efficacité du traitement fut évalué par les médecins comme étant bonne/excellente/positive pour 297 des 472 patients traités avec erdosteïne, et pour 239 des 465 patients traités avec d'autres mucolytiques.

## 1.4 Emploi de corticostéroïdes oraux

### 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 broncho-dilateurs Cette recommandation est certainement d'application pour les patients avec in VEM1 de moins de 50% (BAPCOC, GOLD, BÄK/AWMF/KBV). NICE emploi comme critère une augmentation de l'essoufflement 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 VEM1 (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1), la score 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) (10) 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.

#### *1.4.2 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), les recommandations NICE mentionnent les schémas de réduction du British National Formulary (degré D).

#### *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

#### *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).

### **1.5 Usage des corticostéroïdes inhalés**

La budésonide, seule ou en combinaison avec le formoterol, 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 à la budésonide inhalé avec ou sans formoterol.

### **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 bêta-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).

## 2. Quels sont les critères pour l'emploi d'antibiotiques dans le traitement d'une exacerbation aiguë de BPCO ?

### 2.1 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 indiquer cela 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.

D'après la BAPCOC les antibiotiques doivent être réservés pour les cas d'une détérioration malgré l'emploi maximum de broncho-dilateurs et de corticostéroïdes oraux (niveau D), et pour les patients où on ne voit pas d'amélioration après 4 jours d'utilisation correcte des broncho-dilateurs et corticostéroïdes oraux (niveau D). Les antibiotiques sont également indiqués pour les patients fort malades (BAPCOC, degré de recommandation D). L'OMS définit ces critères d'après les symptômes cliniques d'une infection (température  $>38,5^{\circ}$  ou sentiment général de mal-être) ou d'après la fonction pulmonaire ( $VEM1 < 30\%$ ). D'après l'OMS les antibiotiques doivent aussi être instaurés chez les patients à risques pour une exacerbation aiguë sévère ( $> 65$  ans, fréquence respiratoire  $>30/\text{min}$ , pression systolique  $<90\text{mmHg}$ , désorientation dans le temps, l'espace ou de la personne, troubles rénaux et risque de Légionellose).

Les antibiotiques ont un effet positif sur les exacerbations aiguës sévères (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1). Les patients souffrants d'exacerbations aiguës sévères sont ceux qui bénéficient le plus d'un traitement antibiotique (OMS, niveau 1, degré d'évidence A1).

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

### 2.1 Choix de l'antibiotique et durée du traitement

Pour la Belgique la BAPCOC recommande le schéma suivant :

**Premier choix:**

- 3 x par jour 1 gram 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)

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

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

**Véritable allergie médiée par IgE aux bêta-lactamases (type I):**

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

Ces recommandations sont conformes avec les directives de NICE, qui proposent l'utilisation, au début de la thérapie empirique, des aminopenicillines, macrolides ou tetracyclines (NICE), tout en tenant compte des résistances locales (ATS/ERS) et des recommandations et directives des microbiologistes locaux (NICE, degré de recommandation D). Le choix de l'antibiotique doit être ré-évalué lorsque l'antibiogramme est disponible (NICE, degré D).

Les directives de la BAPCOC recommandent 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).

### 3. Quelle est la place des thérapies non-médicamenteuses dans le traitement des exacerbations légères à modérées de BPCO ?

#### 3.1 Physiothérapie

L'emploi d'un masque à pression positive doit être considéré pour certains patients lors d'exacerbations BPCO afin d'évacuer les expectorations (NICE).

#### 3.2 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 individuel 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 BTWS, page 12)

##### 3.2.1 Pendant une exacerbation aiguë

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

##### 3.2.2 Après une exacerbation aiguë

D'après BTS/ACPRC, il est recommandé de démarrer si tôt que possible après une exacerbation aiguë un programme de réhabilitation pulmonaire (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)

On a trouvé un review systématique Cochrane (Puhan et al, 2010) (11), qui a évalué l'effet de réhabilitation pulmonaire, commencé dans les 3 semaines suivant après un traitement pour une exacerbation aiguë. Dans ce review, 9 études de qualité modérée ont été évaluées. Sur base des données de 5 études, on a pu montrer 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), avec un nombre nécessitant traitement (NNT) de 4. Le risque de mortalité était réduit significativement (OR 0.28 ; 95% CI 0.10 à 0.84), avec un NNT de 6 (données de 3 études). Le review a aussi montré une différence significative entre contrôle et intervention pour la qualité de vie, surtout sur les domaines 'fatigue' et 'dyspnée'.

4. Quel schéma peut être suivi pour le traitement d'exacerbations légères à modérées de BPCO ?

Dans les directives de ATS/ERS, BAPCOC et GOLD, on retrouve à chaque fois un schéma pour le traitement des exacerbations aiguës. Ces schémas se trouvent dans l'annexe 1.5.

## Références chapitre 1

- (1) global initiative for chronic obstructive lung disease (gold), global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.
- (2) 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.
- (3) Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.
- (4) Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Huisarts Nu 2009;38:311-28.
- (5) American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.
- (6) BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. Thorax 1997;1998/02/25:S1-28.
- (7) 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).
- (8) BÄK, KBV, AWMF. Nationale Versorgungsleitlinie COPD. 2011.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.

## **Chapitre 2.**

### **Traitement chronique**



## 0. Remarques introductives

### **Stratégie de recherche**

On a consulté **Medline** (PubMed) et **Embase** afin d'identifier des reviews systématiques supplémentaires et des études contrôlées. Les stratégies de recherche suivantes étaient suivies (basées sur les stratégies utilisées pour les guidelines internationaux) :

#### **Pour le traitement médicamenteux**

##### *Pubmed*

```
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("mortality"[all fields] OR "safety"[All fields] OR "health"[all fields] OR "lungfunction"[all fields] OR "exacerbation"[all fields] OR "quality of life"[all fields] OR "Forced expiratory volume"[All fields] OR "efficiency"[all fields] OR "efficiency"[all fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptom"[all fields]) AND ("pharmacotherapy"[all fields] OR "drug treatment"[all fields] OR "treatment"[all fields] OR "drug therapy"[all fields] OR "drug"[all fields]) AND ("stable COPD"[all fields] OR "moderate COPD"[all] OR "severe COPD"[all fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/08/02"[PDAT]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND adult[MeSH] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

##### *Embase*

```
'chronic obstructive lung disease'/exp/mj AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ('drug therapy' OR 'drug resistance' OR 'drug' OR 'pharmacotherapy' OR 'treatment' OR 'managing') AND ('efficacy' OR 'efficiency' OR 'clinical outcomes' OR 'safety' OR 'mortality' OR 'lungfunction' OR 'lung function' OR 'quality of life' OR 'health') AND 'copd' AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2008-2012]/py
```

#### **Pour la réhabilitation pulmonaire:**

##### *Pubmed*

```
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("mortality"[all fields] OR "safety"[All fields] OR "health"[all fields] OR "lungfunction"[all fields] OR "exacerbation"[all fields] OR "quality of life"[all fields] OR "Forced expiratory volume"[All fields] OR "efficiency"[all fields] OR "efficiency"[all fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR
```

"Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptom"[all fields]) AND ("**pulmonary rehabilitation**"[all fields]) AND ("stable COPD"[all fields] OR "moderate COPD"[all] OR "severe COPD"[all fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/08/02"[PDAT]))

COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND "**pulmonary rehabilitation**"[all fields] AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND adult[MeSH] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))

COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic AND "**pulmonary rehabilitation**" AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))

### *Embase*

'chronic obstructive lung disease'/exp/mj OR 'chronic obstructive lung disease' AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND ('**pulmonary rehabilitation**'/exp OR '**pulmonary rehabilitation**') AND ('efficacy' OR 'efficiency'/exp OR 'efficiency' OR 'clinical outcomes' OR 'safety'/exp OR 'safety' OR 'mortality'/exp OR 'mortality' OR 'lungfunction' OR 'lung function'/exp OR 'lung function' OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'health'/exp OR 'health') AND ('copd'/exp OR 'copd') AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2008-2012]/py

Le lecteur est renvoyé au chapitre I (exacerbations) pour les aspects suivants :

- Critères d'inclusion et d'exclusion
- Evaluation critique de la littérature

### **Analyse des données**

Les caractéristiques et les résultats des directives évaluées, des reviews systématiques et des ECR furent synthétisés en tableaux par un chercheur (BC) et vérifiés par un autre (GL ou VF).

### **Résultats de la stratégie de recherche**

Les résultats de la recherche dans Pubmed et Embase sont représentés dans les figure 2.1 et 2.2. Les tableaux synoptiques sont retrouvés dans l'annexe 2.1.

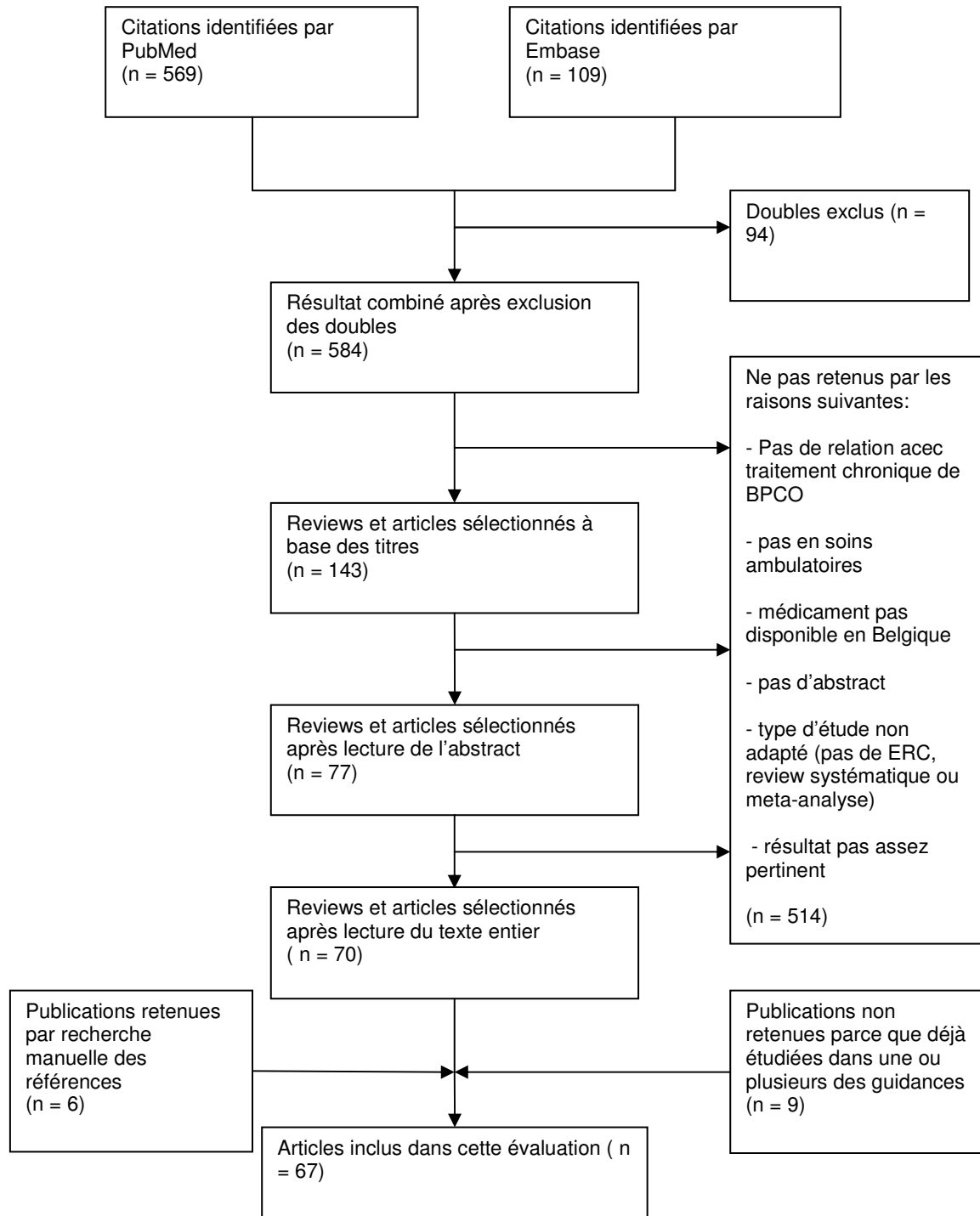


Figure 2.1 : Résultats de la recherche dans PubMed et Embase – traitement médicamenteux

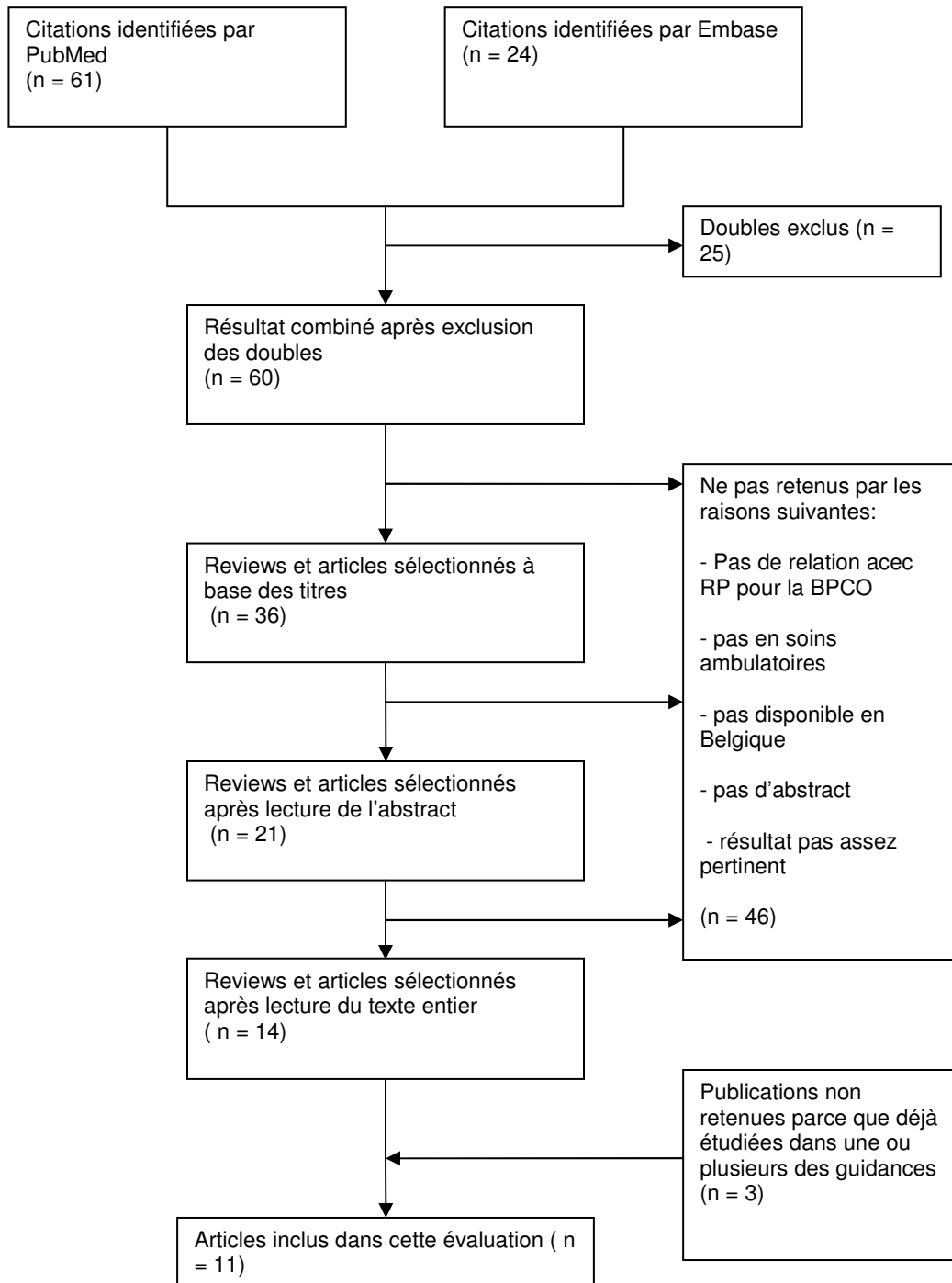


Figure 2.2 : Résultats de la recherche dans PubMed et Embase – réhabilitation respiratoire

## **Questions du jury à propos du traitement chronique**

### **2.1. Diagnostique et symptômes**

**Quels sont les différents stades (GOLD)?**

**Comment parvient-on au diagnostic?**

**Quel est l'importance de la spirométrie?**

### **2.2. Quelle place pour quels médicament dans une thérapie chronique?**

**Bêta-mimétiques (durée d'action courte, moyenne ou longue)?**

**Corticoïdes à inhaler?**

**Anticholinergiques?**

**Dérivés de xanthines?**

**Combinaisons: mucolytiques; antileukotriènes; corticoïdes oraux, antibiotiques?**

**Quelle est l'efficacité (comparée à d'autres) et l'efficience?**

**Quelles données existent sur le dosage, la forme à préférer, la durée du traitement et la sécurité?**

**2.3. En quelle mesure existe-t-il un schéma à suivre ? Est-ce que certaines molécules jouent un rôle particulier dans certains phénotypes de BPCO?**

**2.4. Quelle est la place de la réhabilitation pulmonaire? (entraînement à l'exercice, conseils de nutrition, éducation, interventions comportementales et psychosociales?)**

**2.5. Quelle est la place de la vaccination?**

TRAITEMENT CHRONIQUE	Directive											
	ATS/ ERC	NGC	LESA	BTS/ ACPRC	BAPCOC	SPLF	NICE	COPD	GOLD	BÄK/AWF/ KBV	BÄK/AWF/ KBV	
	VS / EU 2004	VS 2007	Nederland 2007	Engeland 2009	België 2009	Franstalig 2009	Engeland 2010	Nederland 2010	Worldwide 2010	I-II Duitsland 2011 <sup>1</sup>	III-IV Duitsland 2011 <sup>1</sup>	
Stratégie?												
Broncho-dilateurs	X				X	X (G1+)			X (A)			
Beta-agonistes à courte durée (SABA)	X	X				X	X (2004)	1	X (A)	A	A	
Beta-agonistes à longue durée (LABA)	X	X				X (G2+)	X (2010n)	1	X (A)	A	A	
Beta-agonistes à très longue durée												
Anticholinergiques à courte durée (SAMA)	X	X				X	X (2004)	1	X (A)	A	A	
Anticholinergiques à longue durée (LAMA)	X	X				X (G2+)	X (2010n)	1	X (A)	A	A	
Beta-agonistes oraux						X						
Dérivés de xanthine (théophylline)	X	X			X (D)	X (G2-)	X (2004)	1	X (B)			
Corticoides inhalés (ICS)	X	X			X (B)	X	X (2010n)	1	X (A)			B
Corticoides oraux		X						1-				
- À terme court						X (G2+)	X (2010-)		X			
- À terme long						X (G1-)	X (2004-)		X (A-)			A -
Mucolytiques	X	X			X (A-)	X (G2-)	X (2004 en 2010)	2-	X (D-)	B -		B -
Antitussives		X				X (G1-)	X (2004-)		X (D-)	B -		B -
Antibiotiques	X (-)	X				X (G2-)	X (2004-)	1-	X (A-)			
Antileukotriènes	X (-)					X (G1-)			X (-)			
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (roflumilast)									X (B)			
Antioxydants (N-acetylcysteine, alpha-tocopherol, beta-carotéen)		X					X (2010-)		X (B)			
Vasodilatateurs (NO)	X (-)								X (-)			
Stimulants respiratoires	X											
Narcotiques									X			
Thérapies combinés		X								A		
- Broncho-dilateurs combinés: généralités						X			X (A)			
- LABA + SAMA	X	X										
- LABA + LAMA	X											
- LABA + ICS												
- LAMA + (LABA + ICS)	X					X (G2+)	X (2010n)	1	X (A)			
- (LABA + ICS) + LAMA							X (2010n)					
- LABA + théophylline							X (2010n)					
- Beta-agonistes + théophylline	X	X					X (2010n)		X			
- Anticholinergiques + theophylline		X										
Nébulisateurs	X						X (2004)			X		X
Aerosols-doseurs	X						X (2004)			X		
Chambres d'expansion							X (2004)					

Tableau 2.1: Aperçu des options de traitement médicamenteux discuté dans les différentes directives, indiquant le degré de recommandation

TRAITEMENT CHRONIQUE	Guidance									
	ATS/ ERC	NGC	LESA	BTS/ ACPRC	BAPCOC	SPLF	NICE	COPDn	GOLD	BÄK/AWF/ KBV
	VS / EU 2004	VS 2007	Nederland 2007	Engeland 2009	België 2009	Franstalig 2009	Engeland 2010	Nederland 2010	Worldwide 2010	Duitsland 2011 <sup>1</sup>
Stratégie?										
Réhabilitation pulmonaire:		X			X	X (G1+)	X (2004 en 2010n)	A/B	X	X
- Physiothérapie	X					X (G1+ / G2+)	X		X	
- Conditions nutritionnelles	X						X		X	
- Education	X						X		X	
- Interventions psychosociales	X					X (G2+)	X			
Physiothérapie										X
- Entraînement des muscles des membres			X							
- Exercices de respiration			X	X (C-D)	X	X (G1+)	X (2004)	X		
- Percussions, vibrations						X (G1-)				
- Position				X (D-C- D)						
- Moyens auxiliaires pour la marche				X (B-B-D)						
- Ventilation feedback training				X (C)						
- Traitement de l'anxiété et de la panique				X (D)						
- Exercices pratiques				X (C)						
- Entraînement des muscles respiratoires				X (A)		X (G1+ / G2+)		B		
- Techniques pour libérer les voies respiratoires				X (C-D)						
- Entraînement de la musculature pelvienne				X (D)						
Education			X				X (2004)		X	
- Vérifier les besoins éducatifs						X				
- Education thérapeutique: technique d'inhalation					X	X			X (B)	
- Impact sur les compétences, le coping et la santé									X (A)	
- Impact sur le sevrage tabagique									X (B)	
- Impact sur l'approche des exacerbations									X (B)	
- Impact sur les décisions de la fin de vie										
Traitement de l'anxiété et de la dépression	X					X (G1+)	X (2004)			
Nutrition:		X								X
- controle BMI	X		X				X (2004)			
- stéroïdes anaboliques						X (G2-)		X		
- maigrir						X (G1-)		X		
- suppléments oraux et training						X (G1+)				
Sevrage tabagique:							X (2004 en 2010n)		X (A)	
- Généralités	X	X	X		X	X (G1+)			X	
- Counselling	X					X (G1+)				
- Thérapie comportementale						X (G2+)		1		
- Substitution nicotinique (NRT)	X (1 <sup>o</sup> lijn)	X				X (G1+)		X (1-3)	X	
- Bupropion	X (1 <sup>o</sup> lijn)	X				X (G2+)		X (1-4)	X	
- Nortryptiline	X (2 <sup>o</sup> lijn)							X (1-4)	X	
- Varenicline						X (G1+)		X (1-3)	X	
Vaccinations		X								
- Influenza	X				X (A)	X (G1+)	X (2004)	1	X (A)	
- Pneumocoques (5-jaarlijks)	X				X (C)	X (G2+)	X (2004)	1-	X (B)	

Tableau 2.2: Aperçu des options de traitement non-médicamenteux discuté dans les différentes directives, indiquant le degré de recommandation

## 1. Quelle est la place des médicaments dans un traitement chronique?

Une fois le diagnostic de BPCO posé, les buts thérapeutiques sont (d'après GOLD):

- Soulager les symptômes
- Prévenir une dégradation de l'état
- Augmenter le niveau de tolérance
- Améliorer l'état de santé
- Prévenir et traiter les complications
- Prévenir et traiter les exacerbations
- Réduire la mortalité

Ces objectifs doivent être atteints avec un minimum d'effets secondaires, ce qui présente un défi car beaucoup de patients BPCO présentent des comorbidités. La mesure dans laquelle on peut atteindre les objectifs mentionnés ci-dessus dépendent du patient. Le résultat ne se limite pas seulement au BPCO, mais peuvent aussi apparaître sur d'autres terrains.

Un dépistage intentionnel reste toujours controversiel. D'un côté on ne dispose, à part du sevrage tabagique, pas d'une thérapie qui influence le cours naturel de BPCO. D'autre part chaque fumeur doit arrêter de fumer, même en absence de BPCO. Il n'y a pas de consensus sur la confrontation du fumeur avec ses résultats spirométriques. Il y a un certain consensus sur du 'case-finding' dans un groupe à haut risque avec des plaintes (pe. la toux et/ou dyspnée du fumeur ou du patient travaillant dans un environnement à risque) (Opinion d'expert).

La réduction de thérapie n'est pas un but en soi. L'obstruction des voies respiratoires est l'inconvénient primaire du BPCO. Une approche thérapeutique demande un investissement de moyens pharmacologiques ou non-pharmacologiques (GOLD).

### **1.1 Les directives en général**

Les points de mesure suivants sont régulièrement employés dans différentes directives:

- Symptômes: dyspnée mesurée à l'aide du TDI; fatigue
- Exacerbations: en général leur nombre et fréquence
- Fonction pulmonaire: VEMS, CVF, DÉBIT EXPIRATOIRE DE POINTE
- Qualité de vie: e.a. Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ), St.Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Tolérance à l'effort: en général à l'aide du loopafstand
- Effets secondaires
- Mortalité



Les directives seront mentionnées d'après les complémentarités entre elles.

#### **1.1.1. ATS / ERS – AMERICAN THORACIC SOCIETY and EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY**

Les directives sont pratiquement identiques aux directives GOLD (voir ce paragraphe).

#### **1.1.2. BAPCOC - BELGIAN ANTIBIOTIC POLICY COORDINATION COMMITTEE**

Cette directive est plus axée sur les exacerbations et suit principalement les directives GOLD et NICE pour le traitement chronique.

#### **1.1.3. COPDd – CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (Allemagne)**

Donne en premier lieu une vue d'ensemble des options thérapeutiques.

#### **1.1.4. GOLD – GUIDELINES FOR OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

On peut considérer la directives GOLD comme le standard de comparaison pour d'autres directives.

**Tableau : Definition des 'degrés d'évidence'**

<b>Catégorie</b>	<b>Sources de l'évidence</b>	<b>Définition</b>
A	ECR Données importantes	L'évidence provient des points de mesure d'un ECR de qualité qui examine une population représentative pour la population à laquelle s'applique les directives. Le nombre de patients est suffisant.
B	ECR Nombre restreint	L'évidence provient d'un ECR avec un nombre réduit de patients, <i>posthoc</i> - ou d'une subdivision d'un groupe d'étude, ou d'une méta-analyse d'ECR.  On attribue le niveau B lorsqu'il n'y a qu'un nombre restreint d'études disponible, lorsqu'il s'agit d'études à petite échelle, quand la population étudiée diffère du groupe cible ou quand les résultats sont inconsistants.
C	Études non-randomisées Étude observationnelle	L'évidence provient d'études non-controlées, non-randomisées ou d'études observationnelles.
D	Opinion d'experts.	Ce niveau n'est donné que dans le cas où il n'y a pas suffisamment de données disponibles, mais où l'on a besoin d'une directive. Le consensus d'un groupe d'experts se base sur l'expertise clinique de ces derniers ou sur des connaissances qui ne proviennent pas des critères nommés ci-dessus.

Les points principaux suivantes furent retenus:

- Il vaut mieux **individualiser** le traitement pharmacologique. Ceci afin de contrôler les symptômes, de réduire la fréquence et la gravité des exacerbations, d'améliorer l'état de santé et d'augmenter la tolérance à l'effort.
- Les mesures éducatives et d'hygiène jouent un rôle important lorsqu'un patient décide **d'arrêter de fumer**. (Évidence A)
- 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. [1-6](#) (Évidence 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 bêta-agonistes à longue durée d'action pourrait ralentir la dégénérescence de la fonction pulmonaire.
- Vu le caractère progressif de la BPCO, les recommandations sont basées sur les **principes généraux** suivants:
  - Le traitement à tendance à être cumulatif, et en fonction de la gravité de la maladie.
  - Un traitement doit être régulier et maintenu pendant un long moment au même niveau sauf si des effets secondaires apparaissent ou que l'état de santé se dégrade.
  - Un suivi de près est nécessaire pour s'assurer que le but de la thérapie est atteint sans coût inacceptable pour le patient. L'effet d'un traitement BPCO avec broncho-dilateurs et corticoïdes apparaîtrais plus vite que supposé jusqu'ici <sup>8</sup>. Pour le moment l'on ne dispose pas d'une méthode pouvant prévoir si un traitement peut réduire les exacerbations.

Le traitement se fait en fonction de l'avancement de la maladie. Les directives GOLD emploient un schéma pour définir différentes classes.

On dispose d'évidences quant au traitement de patients en stade II.

**Figure: Aperçu des phases de traitement pharmacologique de BPCO d'après GOLD.**

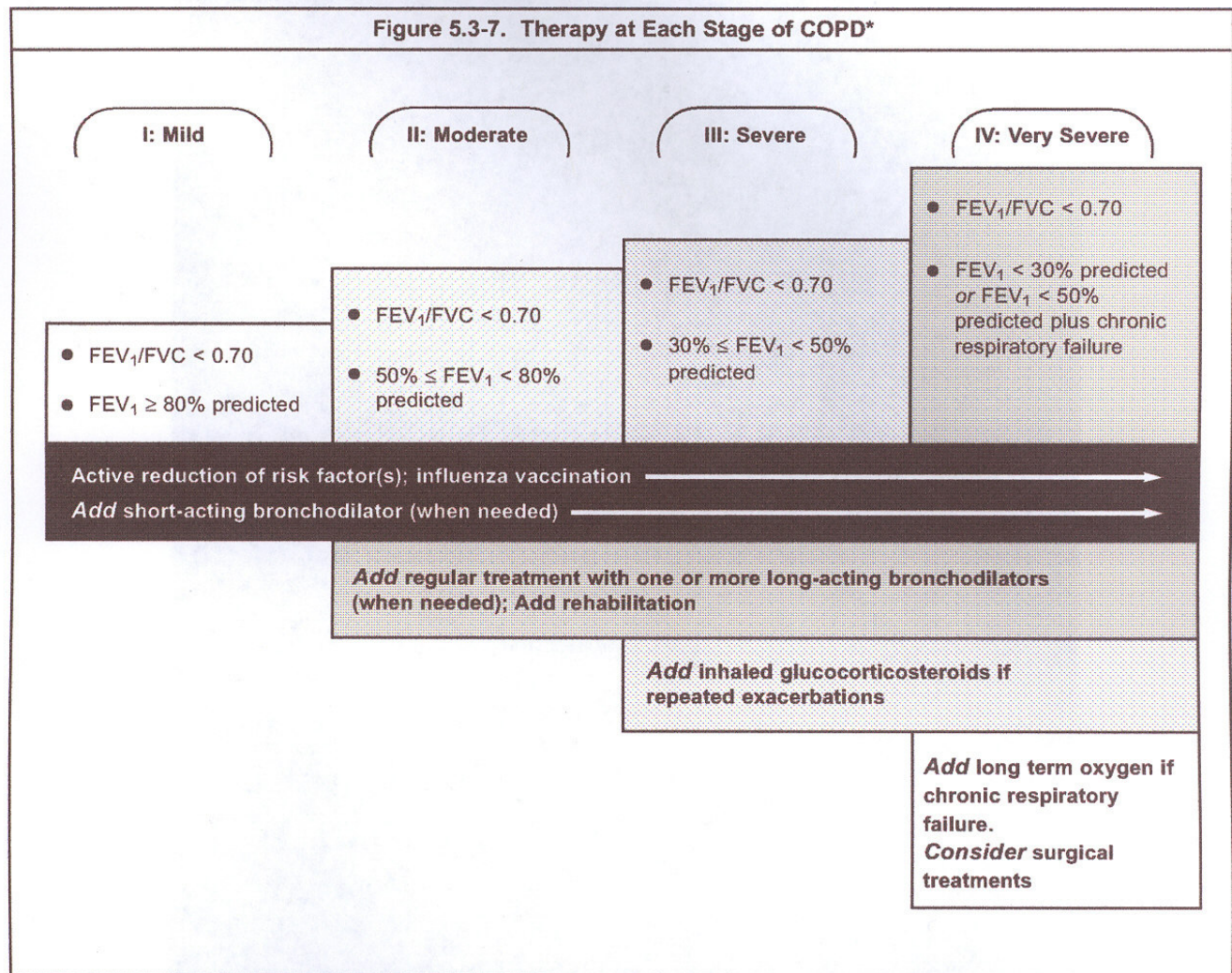
**Pharmacologic Therapy by Disease Severity**

**Figure 5.3-7** provides a summary of recommended treatment at each stage of COPD. For patients with few or intermittent symptoms (*Stage I: Mild COPD*), use of a short-acting inhaled bronchodilator as needed to control dyspnea is sufficient. If inhaled bronchodilators are not available, regular treatment with slow-release theophylline should be considered.

In patients with *Stage II: Moderate COPD* to *Stage IV: Very Severe COPD* whose dyspnea during daily activities is not relieved despite treatment with as-needed short-acting bronchodilators, adding regular treatment with

a long-acting inhaled bronchodilator is recommended (**Evidence A**). Regular treatment with long-acting bronchodilators is more effective and convenient than treatment with short-acting bronchodilators (**Evidence A**). There is insufficient evidence to favor one long-acting bronchodilator over others. For patients on regular long-acting bronchodilator therapy who need additional symptom control, adding theophylline may produce additional benefits (**Evidence B**).

Patients with *Stage II: Moderate COPD* to *Stage IV: Very Severe COPD* who are on regular short- or long-acting bronchodilator therapy may also use a short-acting bronchodilator as needed.



\*Postbronchodilator FEV<sub>1</sub> is recommended for the diagnosis and assessment of severity of COPD.

### 1.1.5. NICE – NATIONAL INSTITUTE for HEALTH and CLINICAL EXCELLENCE

Voir l'algorithme *management of stable COPD*: résumé de l'analyse des directives: traitement chronique (p.82).

Le mérite des directives NICE est que, via l'algorithme, elles définissent la place dans un traitement du sevrage du tabagisme, des mesures éducatives, du traitement des troubles cardiaques associés, du BMI, de la toux productive et de l'anxiété et la dépression.

Les degrés de recommandation sont analogues aux degrés de GOLD.

### 1.1.6. OMS – ORDE van MEDISCHE SPECIALISTEN

#### **Niveau de recommandation**

1	1 Review systématique (A1) ou au minimum deux études indépendantes de niveau A1 ou A2
2	Au minimum deux études indépendante de niveau B
3	Une étude de niveau A2 ou B ou étude de niveau C
4	Opinion d'experts

#### **Degré d'évidence**

A1	Reviews systématiques qui contient au moins plusieurs études de niveau A2, avec des résultats consistants entre elles.
A2	Essai clinique randomisée de bonne qualité (étude double-aveugle contrôlée) de taille et de consistance suffisante
B	Essai clinique randomisé de qualité moyenne, de taille insuffisante ou un autre type d'étude comparative (non-randomisée, étude en cohorte comparative, étude patient-contrôle)
C	Étude non comparative
D	Avis d'experts

La directive néerlandaise fut actualisée avec des données sur la mortalité cardiovasculaire lors d'emploi d'anticholinergiques ou de bêta-mimétiques à longue durée d'action. Ceci apporta certaines nuances dans les directives, par exemple la préférence donnée aux anticholinergiques dans le cas d'une comorbidité cardiovasculaire disparaît.

### 1.1.7. SPLF – SOCIETE de PNEUMOLOGIE de LANGUE FRANCAISE

Les degrés de recommandation ne sont pas expliqués (cf. symbolique G+). Les directives sont fort comparables à celles de GOLD:

- Broncho-dilateurs à courte durée d'action dans le cas d'une dyspnée intermittente (= non journalière) (BPCO stade I) (G2+).
- Broncho-dilateurs à longue durée d'action chez les patients en stade II ou IV avec dyspnée journalière. **Il n'y a pas de critères pour préférer un broncho-dilateur à un autre.**
- Si les effets restent insuffisants, il est possible de rajouter la théophylline. Il faut alors vérifier les taux sanguins à cause de la marge thérapeutique étroite (G2+).
- Les broncho-dilateurs à courte durée d'action servent de médicament de recours en cas de dyspnée chez les patients atteints de BPCO stade II ou IV (G2+). On ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour considérer la thérapie à hautes doses de broncho-dilateurs par **aérosol** comme la thérapie de base. Les aérosols ne sont donc pas recommandés. (G2-). Il est par contre possible de l'instaurer chez des patients BPCO stabilisés quand la situation clinique du patient évolue mieux qu'avec un traitement conventionnel. Chez la plupart des patients une chambre d'expansion permettra d'atteindre l'effet désiré de l'aérosol.
- Une combinaison d'un corticoïde inhalé et d'un bêta-mimétique longue action est recommandée chez les patients traités par broncho-dilateurs et chez qui le VEMS atteint moins de 50% de la valeur prévue (stade III et IV) (<60% de la valeur prévue lors d'un traitement avec salmeterol + propionate de fluticasone) ( recommandation forte G1+).

## 1.2. Options thérapeutiques spécifiques

### 1.2.1. Broncho-dilateurs

#### 1.2.1.1 Généralités

##### *Quelles sont les promesses?*

Les broncho-dilateurs améliorent la valeur VEMS, réduisent l'**hyperinflation** au repos et pendant un effort<sup>31,32</sup> et ils augmentent la **tolérance à l'effort**. Il n'est pas facile de prédire combien ces aspects vont changer sur base de l'amélioration du VEMS. (GOLD)<sup>1</sup>. 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).

Les médicaments broncho-dilateurs prennent une place centrale dans le traitement de la BPCO.<sup>35-38</sup> (Évidence **A**). D'après les symptômes, ils sont employés de façon symptomatique ou régulière. Leur effet est préventif et curatif. (GOLD; SPLF: G1+).

##### *Sont-elles réalisées dans la pratique clinique?*

L'efficacité des broncho-dilateurs ne peut pas seulement être évaluée par les paramètres respiratoires mais doit aussi tenir compte de l'amélioration des symptômes, du niveau d'activités journalières, de la tolérance à l'effort et de la vitesse avec laquelle les symptômes sont améliorés. (NICE: degré de recommandation D).

Il n'y a pas de relation directe entre les paramètres respiratoires (VEMS, DÉBIT EXPIRATOIRE DE POINTE) et la symptomatologie<sup>11,33</sup>. Cette dernière est sans doute liée à la réduction de l'expansion des poumons, elle même corrélée à la réduction de la dyspnée et à une meilleure tolérance à l'effort<sup>31,32,41-43 35-38,63</sup> (SPLF: haut degré d'évidence).

Il n'y a pas de préférence clinique pour l'une ou l'autre classe<sup>64</sup> (SPLF).

Pour les patients ayant **peu de plaintes liés à la maladie, un broncho-dilateur à courte durée d'action peut suffire** (par exemple un bêta2-agoniste courte durée, ou bien de l'ipratropium ou une combinaison d'un bêta-agoniste et d'ipratropium). Un bêta-mimétique à longue durée est avisé s'il n'y a pas de bon contrôle clinique ou si le patient emploie son traitement comme traitement de fond (OMS; SPLF: **G1+**)<sup>7,8,60,61</sup>.

---

<sup>1</sup> L'amélioration des paramètres respiratoires est fortement corrélé à la quantité de bronchodilateur fixé dans les tissus pulmonaires, ce qui souligne l'importance d'une bonne technique d'inhalation<sup>63</sup> (SPLF)

En cas de BPCO stable il est recommandé de prescrire des broncho-dilateurs **inhalés avec ou sans corticoïdes inhalés** afin d'améliorer les **symptômes et la qualité de vie**<sup>12,16,29</sup> et de diminuer la fréquence des exacerbations<sup>46,52,55,62</sup> (SPLF: **G1 +**)

Il convient d'évaluer la réaction du patient aux médicaments prescrits **après 4 à 6 semaines**. (Aussi bien pour l'efficacité que pour les effets secondaires.) (OMS).

Une thérapie régulière broncho-dilatoire n'est pas en mesure de prévenir ou d'améliorer la prognose d'une BPCO en stade I (Stade I: Mild COPD 34)<sup>34</sup> (GOLD: Evidence B; SPLF: degré d'évidence moyenne)

Les broncho-dilateurs **contribuent à réduire la sensation d'essoufflement**<sup>9,10</sup> (ATS/ERS)

Les broncho-dilateurs à action courte peuvent faire soudainement baisser la tolérance à l'effort. Les anticholinergiques peuvent améliorer l'état de santé sur une période de trois mois comparé à un placebo<sup>12</sup> (ATS / ETS: pas de degré d'évidence; NICE).

Lorsqu'on prends le VEMS comme critère, les broncho-dilateurs présentent une courbe de relation dose-effet assez aplatie<sup>35-38</sup>. Augmenter la dose d'un bêta-agoniste ou d'un anticholinergique est sans doute utile lors d'exacerbations<sup>39</sup> (Évidence **B**) mais n'améliore pas nécessairement une situation stable<sup>40</sup> (Évidence **C**) (GOLD).

Toutes les catégories de broncho-dilateurs augmentent la tolérance à l'effort dans le cadre de la BPCO, sans effet significatif sur le VEMS<sup>32,41-43</sup>. (Évidence **A**) (GOLD).

**Un traitement chronique** par nébulisation avec un broncho-dilateur **à longue durée d'action**<sup>44</sup> est plus effectif et plus confortable qu'un traitement avec des broncho-dilateurs à courte durée<sup>12,16,29,45</sup> (Evidence A) (GOLD). En cas de VEMS  $\geq 50$  % de la valeur prévue, les bêta-2-agonistes ou les anticholinergiques de longue durée sont recommandés (NICE Grade D).

**L'usage régulier d'un bêta-agoniste longue durée**<sup>12</sup> ou d'un anticholinergique à durée d'action courte ou longue améliore l'état de santé<sup>12,16,29,45</sup> (GOLD).

Un inhalateur à pression (MDI) ou Un inhalateur à poudre (DPI) est préféré. Une chambre d'expansion joue probablement un rôle dans les patients ne pas capables d'utiliser un MDI ou un DPI correctement (ATS / ETS: pas de référence vers une source dans la littérature ; complété par une opinion d'expert).

Si l'on constate trop peu d'effet il faut s'assurer que la technique d'inhalation est correcte et que le patient suit bien sa thérapie<sup>2</sup>. Si nécessaire il faut adapter la méthode d'administration (par exemple avec un nébuliseur ou une chambre d'expansion). Si cette intervention ne donne pas plus d'effet l'on peut alors passer à des sympathicomimétiques oraux en forme retard<sup>3</sup>. Lorsque la médication n'améliore pas les symptômes ou la fonction pulmonaire, il faut alors passer à un autre broncho-dilateur. (COPDd; OMS: pas de degré de recommandation). On peut

---

<sup>2</sup> SPLF conseille de contrôler la technique d'inhalation à chaque consultation. (G2+).

<sup>3</sup> Il n'y a pas de forme retard de bêta-mimétiques disponible en Belgique. D'après GOLD la thérapie orale donne de moins bons résultats et donne lieu à plus d'effets secondaires. (Evidence degré A)<sup>48</sup>

éventuellement prescrire des **médicaments supplémentaires**, en première instance une autre substance à longue durée d'action, bien qu'il n'y ait pas d'évidence disponible. (OMS; SPLF).

Selon certaines directives les bronchodilatateurs d'action rapide à courte durée sont économiquement plus avantageux, mais ils doivent être administrés plus fréquemment avec le risque de compliance thérapeutique moindre (COPDd). Ce qui est vrai pour des patients COPD I et II (la majorité des patients en médecine générale), qui n'ont probablement pas besoin de bronchodilatateurs à longue durée, puisqu'ils n'ont guère des épisodes de dyspnée. Cela ne vaut pas pour des patients en état COPD III et IV pour lesquels les bronchodilatateurs à action prolongée auront une influence positive sur la fréquence des exacerbations (opinion d'expert).

Les broncho-dilatateurs à courte durée d'action sont plus économiques, mais doivent être administrés plus fréquemment ce qui pourrait réduire la fidélité au traitement. (COPD).

Effets secondaires (OMS)

- **Trois méta-analyses et deux études** ont analysé le risque d'effets secondaires graves des broncho-dilatateurs. En ce qui concerne la mortalité, une différence est faite entre la **mortalité respiratoire, cardiovasculaire et totale**<sup>50-55</sup>.
- Les résultats de ces méta-analyses et études sont **inconsistants**.<sup>4</sup>

La thérapie par inhalation est relativement sûre, par l'effet systémique restreint. Quand il y a des effets secondaires, on les voit guère en pratique, comme aussi confirmé dans des études cliniques à grande échelle comme les études TORCH et UPLIFT (opinion d'expert).

## Conclusions

Les broncho-dilatateurs augmentent la tolérance à l'effort. Il n'y a pas de lien direct entre la tolérance à l'effort et le VEMS. Les broncho-dilatateurs ne peuvent pas réduire la dégénérescence de la fonction respiratoire.

Les broncho-dilatateurs à longue durée d'action sont à préférer à cause de leur meilleur confort pour le patient. Il n'y a pas suffisamment d'évidence sur les risques possibles des broncho-dilatateurs.

---

<sup>4</sup> Ceci est en partie due au choix du point de mesure final (mortalité totale, respiratoire ou cardiovasculaire) et en partie aux analyses Salpeter et al qui ne différencie pas entre bêta-mimétiques à courte ou longue action. Cela rend l'appréciation des risques d'un seul médicament difficile. De plus, aucune des études rassemblées par les méta-analyses n'employait la mortalité comme point d'évaluation final.



### 1.2.1.2 Comparaison entre broncho-dilateurs à courte et à longue durée d'action.

OMS compare différents points

#### **Symptômes:**

- (Niveau 1) Le salmeterol et l'ipratropium ont un effet comparable sur la dyspnée (mesuré à l'aide du *Transitional Dyspnoea Index* =TDI). De plus la nécessité d'employer un médicament de recours en plus est comparable dans les deux groupes. Les effets du formérol sur les symptômes ne sont pas consistants. (A1) <sup>56</sup>
- (Niveau 1) Il n'y a pas de différence entre le salmétérol et le tiotropium en ce qui concerne la dyspnée et l'usage de médication de recours. (A1) <sup>57,58</sup>
- (Niveau 1) Il y a une baisse significative de la dyspnée avec du tiotropium par rapport à l'ipratropium. (mesuré à l'aide du *TDI*) (A1) <sup>57</sup>

#### **Fonction pulmonaire:**

- (Niveau 1) Le salmeterol dilate significativement plus les bronches que l'ipratropium. Les effets du formérol sur la fonction pulmonaire ne sont pas consistants. (A1) <sup>56</sup>.
- (Niveau 1) Le tiotropium donne plus de dilatation des bronches que le salmeterol. (p<0,05). (A1 Barr, 2006; A2 Donohue, 2002). <sup>57,58</sup>
- (Niveau 1) Le tiotropium dilate plus les bronches que l'ipratropium. (A1) <sup>57</sup>

#### **Exacerbations:**

- (Niveau 1) Il n'y a pas de différences démontrées entre les bêta-agonistes longue durée et les anticholinergiques courte durée en ce qui concerne leur effet possible sur le nombre d'exacerbations. (A1) <sup>56</sup>
- (Niveau 1) Il n'y a pas de différence significative entre les anticholinergiques longue durée et les bêta2-agonistes longue durée sur le nombre d'exacerbations et de séjours à l'hôpital. (A1) <sup>57</sup>
- (Niveau 1) Le tiotropium réduit le risque d'exacerbation comparé à l'ipratropium (OR 0,64; 95% BI 0,4-0,92) (A1) <sup>57</sup>.

#### **Qualité de vie:**

- (Niveau 1) Il n'y a pas de différence significative entre le salmeterol et l'ipratropium en ce qui concerne la qualité de vie (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ). Les données sur le formérol sont inconstantes. (A1 Appleton 2006) <sup>56</sup>

- (Niveau 1) Il n'y a pas de différences significatives en ce qui concerne la qualité de vie entre le salmeterol et le tiotropium (St George Respiratory Questionnaire, SGRQ) (A1 Barr 2006)<sup>57</sup> (A2 Donohue 2002)<sup>58</sup>

### **Tolérance à l'effort**

(Niveau 1) Il n'y a pas de différence significative entre le salmeterol et le tiotropium en ce qui concerne la tolérance à l'effort (mesuré avec le St George Respiratory Questionnaire). (A1)<sup>56</sup>

### **Séjours à l'hôpital et mortalité**

(Niveau 1) L'usage d'un anticholinergique (de durée d'action courte ou longue) montre une différence, petite mais significative, par rapport aux bêta-2-agonistes sur le nombre de séjours à l'hôpital mais pas sur la mortalité. (A1)<sup>59</sup>

### **Effets secondaires**

(Niveau 1) Les patients sous tiotropium se plaignent plus souvent d'une bouche sèche que les patients sous salmeterol ou ipratropium. Il souffrent aussi plus régulièrement d'infections urinaires que les patients sous ipratropium. (A1)<sup>57</sup>

Bien que des infections urinaires peuvent se produire, ce genre de complications n'est guère vu dans la pratique. Des troubles d'accommodation et glaucôme sont plus fréquemment vus (opinion d'expert).

### **Conclusion**

Le salmeterol et le tiotropium ont une efficacité thérapeutique comparable (cf. Symptômes et emploi de médication de recours). Les paramètres respiratoires s'améliorent plus avec le tiotropium que le salmeterol. Les bêta-agonistes longue durée et le tiotropium ont un même effet sur la diminution des exacerbations. Les bêta-agonistes et les anticholinergiques ont un effet semblable sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie. On voit un peu moins de séjours à l'hôpital avec des anticholinergiques qu'avec des bêta-mimétiques. Les infections urinaires et la bouche sèche apparaissent plus avec du tiotropium qu'avec du salmeterol ou de l'ipratropium.

*Dans quelle mesure les références plus récentes nous apportent des éléments nouveaux en ce qui concerne la comparaison entre les bronchodilatateurs ?*

Vogelmeier (2011)<sup>203</sup>

**Conclusion:** Tiotropium prévient mieux les exacerbations des patients (fumeurs) souffrant de BPCO modérée ou sévère (niveau de preuve modéré).

**Type:** étude randomisée, contrôlée, 'double dummy'.

**Patients:** plus que 7000 avec VEMS  $\leq$  70% de la valeur prévue.

**Intervention:** 18 $\mu$ g tiotropium versus 50 $\mu$ g salmétérol 1x/jour pendant 1 année.

**Critère primaire:** période jusque la première exacerbation.

Van den Bruel (2010) <sup>204</sup>

**Conclusion:** tiotropium prévient mieux les exacerbations que salmétérol. Cette conclusion est discutable par puisqu'il y a entre autre un biais de sélection (funnel plot) (niveau de preuve modéré).

**Type:** meta-analyse

**Patients:** plus que 13.000 avec BPCO modérée à sévère: VEMS  $\leq$  36-51% de la valeur prévue.

**Interventions:** ipratropium, placebo et salmeterol comparés.

**Critère primaire:** fréquence des exacerbations et hospitalisations.

Gershon 2011 <sup>205</sup>

**Conclusion:** la mortalité est moindre chez les patients recevant un beta-2-agoniste en première intention par rapport à un anticholinergique à longue durée d'action (1,14 BI 95% 1,09-1,19) (niveau de preuve bas).

**Type:** étude cohorte rétrospective.

**Patients:** > 46.000 ; âge moyenne 77 ans; suivis jusque 5,5 années.

**Intervention:** anticholinergiques à longue durée et beta-2-mimétiques.

**Critère primaire:** mortalité globale.

Sing 2011 <sup>206</sup>

**Conclusion:** la mortalité augmente de 52% chez des patients utilisant un aérosol-doseur avec tiotropium<sup>5</sup> par rapport au placebo (niveau de preuve bas).

**Type:** review systématique en méta-analyse.

**Patients:** > 6500 avec BPCO stades différents.

**Intervention:** tiotropium ou placebo.

**Critère primaire:** mortalité globale.

Rodrigo 2009 <sup>207</sup>

**Conclusion:** tiotropium augmente non significativement le risque de complications graves ou de mortalité par rapport au salmétérol ou placebo (niveau de preuve modéré).

**Type:** review systématique et méta-analyse

**Patients:** > 18.000 avec un VEMS moyen de 41% par rapport à la valeur prévue.

**Intervention:** tiotropium, beta-2-agonistes, corticoides inhalés, placebo.

---

<sup>5</sup> Pas sur le marché Belge

**Critère primaire:** composé: accidents cardiovasculaires graves ou mortels.

Stephenson (2011) <sup>208</sup>

**Conclusion:** la rétention urinaire est plus fréquente en cas d'utilisation d'anticholinergiques à courte ou à longue durée d'action. Des patients masculins avec une hyperplasie bénigne de la prostate sont plus à risque (niveau de preuve bas).

**Type:** nested, case-control.

**Patients:** > 500.000 avec exclusion de patients qui ont eu une rétention urinaire aigue dans le passée.

**Intervention:** anticholinergiques versus pas d'anticholinergiques.

**Critère primaire:** rétention urinaire aigue.

Welte (2008) <sup>209</sup>

**Conclusion:** formotérol 24 µg 1x par jour est équivalent à 12 µg 2x par jour. Une fois par jour peut augmenter la adhérence thérapeutique, mais l'étude n'a pas été conçue pour vérifier cet effet (niveau de preuve modéré).

**Type:** étude randomisée en double aveugle, parallèle, multicentrique.

**Patients:** > 300, stade II-III GOLD; salbutamol selon besoin.

**Intervention:** formotérol via Novolizer® pendant 12 semaines.

**Critère primaire:** VEMS évalué avant une dose de formotérol.

Bateman (2008) <sup>210</sup>

**Conclusion:** tiotropium pendant 6 semaines donne des résultats comparables avec l'association salmétérol + fluticasone chez des patients avec BPCO modérée à sévère, malgré des paramètres insuffisant au début de l'étude. Les résultats de cette étude pilote doivent être cofirmé dans des études plus larges (niveau de preuve bas).

**Type:** randomisée, en double aveugle, triple dummy, multicentrique.

**Patients:** 107; VEMS  $\leq$  80% de la valeur prévue.

**Intervention:** tiotropium versus fulticasone/salmeterol pendant 6 semaines.

**Critère primaire:** VEMS au jour 43

Yohannes (2011) <sup>211</sup>

Une méta-analyse se décomposante en plusieurs critères pour lesquels une partie des patients est chaque fois utilisée (niveau de preuve bas).

Troosters (2010) <sup>212</sup>

**Conclusion:** tiotropium ajouté à un traitement conventionel de la BPCO augmente la fonction pulmonaire et la qualité de vie. Tiotropium retardait le déclin de la fonction pulmonaire et l'ajout

de mesures thérapeutique complémentaires. Tiotropium diminuait la mortalité mais pas significativement (niveau de preuve modéré).

**Type:** étude randomisée, en double aveugle, placebo, parallèle.

**Patients:** > 800; fumeurs avec VEMS  $\leq$  70%.

**Intervention:** tiotropium versus placebo pendant 4 ans.

**Critère primaire:** fonction pulmonaire (VEMS).

#### Bateman (2010)<sup>213</sup>

Tiotropium 1x par jour avec Respimat® (pas sur me marché Belge)<sup>6</sup> améliorait la fonction pulmonaire, diminuait le risque d'exacerbations et augmentait la qualité de vie après 48 semaines. Les effets secondaires étaient comparables. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne des fatalités entre les groupes recevant tiotropium (5 et 10 µg per dag) et placebo (niveau de preuve modéré).

#### Johansson (2008)<sup>214</sup>

**Conclusion:** tiotropium améliore la fonction pulmonaire chez des patients avec une BPCO légère (niveau de preuve modéré).

**Type:** randomisée, en double aveugle, placebo.

**Patients:** > 200; VEMS entre 70 et 60%.

**Intervention:** tiotropium versus placebo pendant 12 semaines.

**Critère primaire:** VEMS au jours 1, 15 et 85.

#### Tashkin (2010)<sup>215</sup>

Il s'agit d'un sous-groupe de l'étude 'UPLIFT' sur des critères respiratoires différents sans effets prononcés (niveau de preuve bas).

#### Cote (2009)<sup>216</sup>

**Conclusion:** formoterol 12 µg comparé au salmeterol 50 µg, est plus performant sur le VEMS 5 en 30 minutes après administration. L'évaluation a été faite après 28 jours. La tolérance à l'effort était mieux et il y avait moins de médication de recours (niveau de preuve bas).

**Type:** randomisée, multicentrique, ouvert, parallèle.

**Patients:** > 250; VEMS < 70% mais au moins 35% de la valeur prévue.

**Intervention:** formoterol versus salmeterol pendant 28 jours.

**Critère primair:** VEMS 5 secondes après inhalation.

---

<sup>6</sup> Alhoewel de Respimat® inhaler niet beschikbaar is in België bestaat er evidentie voor kinetische en klinische equivalentie tussen de Handihaler® en Respimat® [bron: Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 µg via Respimat and 18 µg via Handihaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. Respiratory Medicine 2010; 104: 228-236 : studie uitgevoerd met Japanse patiënten].

Berton (2010) <sup>217</sup>

**Conclusion:** l'association formoterol + tiotropium était plus performante sur l'hyperinflation dynamique et la tolérance à l'effort chez les patients avec BPCO modérée ou sévère. Des patients montrant des troubles graves profitaient le plus de l'association (niveau de preuve bas).

**Type:** randomisée, contrôlée, en double aveugle, placebo, crossover.

**Patients:** 33 ex-fumeurs avec VEMS post-bronchodilateur < 70%.

**Intervention:** formoterol + tiotropium versus formoterol + placebo.

**Critère primaire:** VEMS, l'hyperinflation dynamique.

Rodrigo (2008) <sup>218</sup>

**Conclusion:** des patients avec BPCO modéré à sévère mais stable ne profitent pas des beta-2-agonistes à longue durée d'action, sans risque de mortalité par des complications respiratoires. L'étude suggère une supériorité de tiotropium par rapport aux beta-2-agonistes. La méta-analyse incorporait aussi des patients recevant des beta-2-agonistes + corticoïdes inhalés (niveau de preuve bas).

**Type:** méta-analyse.

**Patients:** > 20.000; BPCO stable.

**Intervention:** beta-2-agonistes à longue durée d'action versus placebo ou anticholinergiques pendant au moins 4 semaines.

**Critère primaire:** exacerbations, sortie de l'étude ou mortalité.

Kaplan (2010) <sup>220</sup>

**Conclusion:** Tiotropium augmente la qualité de vie des patients BPCO. Des bronchodilateurs et corticoïdes inhalés augmentent la qualité de vie, mais les résultats ne sont pas consistants (niveau de preuve très bas).

**Type:** review systématique.

**Patients:** nombre de patients BPCO (fumeurs) pas spécifié.

**Intervention:** tiotropium versus placebo ou un comparateur, durée pas spécifiée.

**Critère primaire:** qualité de vie.

Kliber (2010) <sup>221</sup>

**Conclusion:** des corticoïdes inhalés combinés avec des bronchodilateurs à longue durée d'action réduisent la mortalité avec 20%. Les beta-2-agonistes ou anticholinergiques ne modifient pas la mortalité par rapport au placebo (niveau de preuve modéré).

**Type:** meta-analyse.

**Patients:** > 30.000 patienten; > 19 ans.

**Intervention:** associations salmeterol/fluticasone ou formoterol/budesonide versus placebo, salmeterol/fluticasone versus tiotropium ou salmeterol seul, salmeterol of tiotropium versus placebo.

**Critère primaire:** mortalité absolue.

Cazzola (2010) <sup>265</sup>

**Conclusion:** La mortalité n'est pas augmentée chez des patients qui utilisent un anticholinergique à longue durée d'action. Cette conclusion sort d'une étude faite avec 19.000 patients, pendant 4 ans dans laquelle le tiotropium à été comparé au placebo. Il faut pourtant dire que les patients à haut risque étaient exclus (= patients souffrant de maladies coronaires, insuffisance cardiaque, arrhythmies cardiaques, hypoxémie nécessitant une thérapie à l'oxygène et un taux de créatinine de > 2 mg/dl). L'exclusion de ce genre de patients est compliquée dans la pratique journalière. La balance risque – bénéfice reste positive pour tiotropium malgré des rumeurs sur un nombre accru d'accidents cardiovasculaires chez des patients qui utilisent des anticholinergique à courte durée d'action. Une conclusion globale rest difficile puisque les auteurs ont exclus les patients à risque (niveau de preuve très bas).

**Type:** review.

**Patients:** > 19.000 patients BPCO (stades divers).

**Intervention:** tiotropium.

**Critère primaire:** suivi de paramètres cardiovasculaires et respiratoires ainsi que des accidents cardiovasculaires.

Calverley (2010) <sup>297</sup>

*Post hoc* analyse de l'étude TORCH montrait que salmeterol et fluticasone, ou l'association des deux, n'augmentait pas le risque d'accidents cardiovasculaires chez des patients avec BPCO modérée ou sévère. Avec l'association il y avait une légère baisse du risque (niveau de preuve bas).

**Type:** *post hoc* analyse d'une ERC.

**Patients:** > 6000 fumeurs ou ex-fumeurs avec BPCO modérée ou sévère.

**Intervention:** salmeterol (50 µg) / fluticasone (500 µg) / association: 2x par jour.

**Critère:** tout accident cardiovasculaire grave.

Decramer (2009) <sup>298</sup>

*Post hoc* analyse de l'étude UPLIFT montre qu'il y aurait une diminution du déclin annuel du FEV1 (post-bronchodilatateur) chez des patients GOLD stade II qui utilisent tiotropium par rapport au placebo (niveau de preuve bas).

**Type:** *post hoc* analyse d'une ERC.

**Patients:** > 2700: GOLD stade II (fumeurs); VEMS et CVF < 70% de la valeur prévue.

**Intervention:** tiotropium 18 µg par jour.

**Critère:** déclin annuel du VEMS (post bronchodilatateur).

### Conclusions de la littérature récente

La littérature récente se focalise sur l'effet thérapeutique et la sécurité de tiotropium, éventuellement par rapport aux beta-2-agonistes. Dans la plupart des études les résultats pour tiotropium sont positifs. Le niveau de preuve est modéré jusque très bas pour la plupart des conclusions.

*Qu'est-ce que la littérature récente suggère sur l'efficacité de tiotropium?*

- Tiotropium est légèrement supérieure par rapport aux beta-2-agonistes et les anticholinergiques à courte durée en ce qui concerne les exacerbations. Il y a des divergences sur la pertinence des différences.
- Tiotropium retarde la détérioration des fonctions respiratoires par rapport au placebo, plus particulièrement chez certains patients au stade GOLD II.
- Tiotropium associé au formotérol améliore la tolérance d'effort par rapport au formotérol seul.
- Les bêta-2-agonistes et tiotropium ne diminuent pas la mortalité. Dans une méta-analyse avec les associations salmeterol/fluticasone et formoterol/fluticasone on constatait une baisse de la mortalité. C'est la seule étude avec ce résultat (ce qui ne colle pas avec les directives ; voir aussi l'incidence des pneumonies sous E. Corticoïdes inhalés)..

*Qu'est-ce que suggère la littérature récente sur la sécurité ?*

- Des effets secondaires sont plus fréquents avec tiotropium par rapport aux beta-2-agonistes à longue durée d'action. La littérature mentionne une incidence accrue de rétention urinaire, surtout chez les patients souffrant d'une hypertrophie du prostate, ce qui est rarement vu en pratique clinique.
- L'incidence des effets secondaires cardiovasculaires est comparable au placebo quand on exclut les patients à risque.
- La mortalité est peut-être moindre quand on commence avec les bêta-2-mimétiques au lieu de tiotropium.

*Qu'est-ce que la littérature récente apporte-t-elle encore?*

- L'activité bronchodilatatoire se manifeste plus vite avec formotérol qu'avec salmétérol. Formotérol diminue la prise de médication de recours plus que salmétérol.



### 1.2.1.3 Comment positionner indacaterol ?

Dahl (2010) <sup>222</sup>

**Conclusion:** indacaterol 1x par jour améliore la situation du patient pendant 24 heures et est équivalent au beta-2-agonistes chez des patients avec BPCO modérée à sévère (niveau de preuve modéré).

**Type:** double aveugle, dubbelblind, dubbel dummy, parallèle.

**Patients:** > 1700 patients; BPCO modérée à sévère ; situation stable.

**Intervention:** indacaterol (300 en 600 µg) versus formoterol (12 µg 2x daags) ou placebo pendant 52 semaines.

**Critère primaire:** VEMS 24u après médicament.

Donohue (2010) <sup>223</sup>

**Conclusion:** indacaterol a une efficacité au moins comparable au tiotropium (niveau de preuve bas).

**Type:** partiellement en ouvert avec des adaptations de la dose selon besoin.

**Patients:** > 1600 avec VEMS post-inhalation  $\pm$  56% de la valeur prévue.

**Intervention:** indacaterol 150 of 300 µg par jour, tiotropium 18 µg, placebo pendant 26 semaines.

**Critère primaire:** VEMS 'through'.

Buhl (2011) <sup>224</sup>

**Conclusion:** indacaterol améliore mieux la situation du patient par rapport au tiotropium (niveau de preuve modéré).

**Type:** double aveugle, multicentrique, randomisée, contrôlée, en parallèle, dubbel dummy.

**Patients:** > 1500 avec VEMS entre 30 et 80% de la valeur prévue.

**Intervention:** indacaterol 150 µg/j ou tiotropium 18 µg/d pendant 12 semaines.

**Critère primaire:** VEMS et dyspnee.

Feldman (2010) <sup>225</sup>

**Conclusion:** 150 µg indacaterol par jour a un effet bronchodilateur significatif, diminue le besoin à la médication de recours. Les effets secondaires sont comparables au placebo (niveau de preuve haut).

**Type:** randomisée, double aveugle, multicentrique, contre placebo (étude phase III).

**Patients:** < 400 avec VEMS entre 30 et 80% de la valeur prévue.

**Intervention:** indacaterol (150 µg/j) versus placebo pendant 12 semaines.

**Critère primaire:** VEMS 'through'.

Laforce (2011) <sup>226</sup>

**Conclusion:** 300 µg indacaterol par jour a un effet bronchodilateur plus fort par rapport à 2x salmeterol par jour. L'effet se manifeste déjà après la première dose (niveau de preuve modéré).

**Type:** randomisé, multicentrique, contre placebo, croisée.

**Patients:** 68 sans spécifications.

**Intervention:** indacaterol (300 µg/j) ou placebo ou salmeterol (50 µg 2x par jour)(ce dernier en ouvert) pendant 14 jours avec *wash-out* de 14 jours.

**Critère primaire:** VEMS 'through'.

Jones (2011) <sup>227</sup>

**Conclusion:** indacaterol se laisse comparer avec les thérapies bronchodilateurs connues en cas de BPCO (niveau de preuve modéré).

**Type:** méta-analyse de 3 études.

**Patients:** > 700

**Intervention:** indacaterol 150 en 300 µg/j versus comparateurs actifs (formoterol, salmeterol, placebo) ou tiotropium (ce dernier en ouvert).

**Critère primaire:** qualité de vie et état de santé global.

Magnussen (2010) <sup>228</sup>

**Conclusion:** l'étude supporte une administration 1x par jour, ce qui augmente probablement l'adhérence thérapeutique (niveau de preuve modéré).

**Type:** double aveugle, croisée.

**Patients:** 83 patients ont complété l'étude.

**Intervention:** indacaterol 300 µg/j versus salmeterol (50 µg 2x par jour) ou placebo pendant 14 jours avec période de transition de 14 jours.

**Critère primaire:** VEMS valeur 'through'.

Kornmann (2011) <sup>229</sup>

**Conclusion:** Indacaterol 1x par jour améliore plus la dyspnée que salmeterol 50 µg 2x par jour (niveau de preuve haut).

**Type:** double aveugle, contrôlée, randomisée, placebo.

**Patients:** > 800 avec VEMS entre 80 et 30%.

**Intervention:** indacaterol (150 µg/d) versus salmeterol (2x 50 µg/d) ou placebo.

**Critère primaire:** spirométrie.

Korn (2011) <sup>230</sup>

**Conclusion:** Indacaterol 1x par jour a une action bronchodilatateur plus forte que salmeterol 50 µg 2x par jour. Il y avait moins de périodes de dyspnée et ilfallait moins de médication de recours (niveau de preuve haut).

**Type:** double aveugle, dumbledummy, randomisée, parallèle.

**Patients:** > 1100 avec VEMS entre 30 en 80 %.

**Intervention:** indacaterol (150 µg/d) versus salmeterol (2x 50 µg/d) pendant 12 semaines.

**Critère primaire:** paramètres respiratoires valeurs 'through'.

Balint (2010) <sup>231</sup>

**Conclusion:** indacaterol 150 en 300 µg a un effet comparable au salbutamol et cet effet se manifeste plus vite que celui de l'association salmeterol-fluticasone (niveau de preuve modéré).

**Type:** dubbelblind double aveugle, randomisée, placebo, croisée.

**Patients:** 86 patients ont compléte l'étude.

**Intervention:** indacaterol 150 en 300 µg/j versus salmeterol/fluticasone (50/500; 2x par jour) pendant 14 jours avec période de transition de 14 jours.

**Critère primaire:** VEMS, 5 minuten après médicament.

Vogelmeier (2010) <sup>232</sup>

**Conclusion :** Indacaterol 150 of 300 µg une fois par jour a un effet bronchodilatateur pendant 24 heures chez des patients BPCO modérée à sévère. L'effet se manifest vite. Cette posologie est bien tolérée. L'effet thérapeutique est comparable avec tiotropium, et se manifeste plus vite (niveau de preuve modéré).

**Type :** double aveugle, dubble dummy, randomisée, croisée.

**Patients :** > 150 patients sont restés dans l'étude.

**Intervention :** indacaterol 150 en 300 µg/j versus tiotropium 18 µg/j pendant 14 jours avec périodes de transition de 14 joursz.

**Critère primaire :** VEMS valeurs 'through'.

Hosoe (2011) <sup>266</sup>

**Conclusion:** indacaterol miène à une bronchodilatation pendant 24 heures et l'activité se manifeste au délai court. La pharmacocinétique et la sécurité ne diffèrent pas entre une population occidentale et Japonaise. Bien que formoterol est mentionné dans la section méthodologie, on ne rapporte pas sur des comparaisons entre formoterol et indacaterol (niveau de preuve très bas).

**Type:** données de 2 études\_(en double aveugle, randomisées, croisées).

**Patients: environ** 90 patients avec BPCO modérée ou sévère.

**Intervention:** indacaterol (150, 300 en 600 µg) versus formoterol 12 µg ou placebo.

**Critère primaire:** VEMS

Bauwens (2009) <sup>267</sup>

**Conclusion:** indacaterol (unidose) a un effet bronchodilatateur pendant 24 heures et est bien toléré. L'effet d'une dose de 150, 300 en 600 µg par jour égale au moins celui de 12 µg formoterol 2x par jour (niveau de preuve bas).

**Type:** double aveugle, double dummy, crossover

**Patients:** 51 patients BPCO modérée à sévère.

**Intervention:** indacaterol: 150, 300 en 600 µg/j.

**Critère primaire:** VEMS.

### Conclusions sur indacaterol

Une seule prise d'indacaterol se laisse comparer aux bronchodilatateurs à longue durée d'action chez des patients avec une BPCO modérée à sévère. L'activité se manifeste plus vite que par rapport au tiotropium. L'activité thérapeutique d'indacaterol se focalise surtout sur les paramètres respiratoires. Il faut des études à longue durée avec des critères durs (par exemple incidence des exacerbations, hospitalisations) sur une population plus grande, qui est représentative pour la pratique journalière.

Selon les études cliniques évaluées, indacaterol n'a pas plus d'effets secondaires que placebo.

#### 1.2.1.4 Association de broncho-dilatateurs

L'association de ces deux classes de bronchodilatateurs ( $\beta_2$  agonistes de longue durée d'action et anticholinergiques) peut améliorer le VEMS (niveau de preuve modéré) sans pour autant avoir démontré de bénéfice sur la symptomatologie ou les exacerbations<sup>14,65-68</sup>. Cependant, la qualité de vie était significativement améliorée sans atteindre le seuil de pertinence clinique avec l'association salmétérol-tiotropium par rapport au tiotropium utilisé seul.<sup>65</sup> Des évaluations plus détaillées de cette association n'ont pas encore été effectuées (SPLF).

#### 1.2.1.5 Les bêta-agonistes

##### *Quelles sont les promesses?*

L'effet broncho-dilatatoire est le résultat d'une augmentation des niveaux intracellulaires de c-AMP (Adenosine Monophosphate) (ATS/ERS)

*Sont-elles réalisées dans la pratique clinique?*

- Il faut plus de temps pour voir apparaître l'effet que dans le cas de l'asthme. Les bêta-mimétiques à longue durée d'action ont un effet plus lent que ceux à courte durée (exception: formoterol<sup>13</sup>). Les implications thérapeutiques de ce délai ne sont pas claires. (ATS/ESR).
- Les bêta-agonistes à courte durée d'action sont recommandés comme médication de recours. (fenoterol, salbutamol, terbutaline) (COPDd: recommandation A). Il n'y a pas de preuves de tachyphylaxie<sup>72,73</sup>. OMS évalue les bêta-mimétiques courte durée sur les points suivants:
  - **Symptômes:** (Niveau 1) Les bêta-agonistes courte durée diminuent significativement la dyspnée et les plaintes de fatigue chez les patients atteints de bronchite chronique ou BPCO avec un VEMS sous les 70% du VEMS prédit. (A1)<sup>76</sup> (= méta-analyse de 13 ECRs) (OMS).
  - **Fonction pulmonaire:** (Niveau 1) L'emploi de bêta-agonistes courte durée augmente significativement le VEMS, le CVF et le débit de pointe matinal chez les patients atteints de bronchite chronique ou BPCO et avec un VEMS sous les 70% du VEMS prédit. (A1)<sup>76</sup> (OMS).
  - **Tolérance à l'effort:** (Niveau 1) L'emploi de bêta-agonistes courte durée ne conduit pas à une meilleure tolérance à l'effort chez les patients atteints de bronchite chronique ou BPCO et avec un VEMS sous les 70% du VEMS prédit. (A1)<sup>76</sup> (OMS). Cette position ne colle pas avec celle du GOLD (voir p.2.14).
- Pour la thérapie de fond l'on conseille l'emploi de bêta-mimétiques à longue durée d'action (tel que le formoterol, salmeterol) (COPDd: recommandation A).
- La durée observée dépend des critères thérapeutiques choisis. Une augmentation du VEMS peut être observée jusqu'à 6 heures après l'administration de salbuterol ou salbutamol. Une augmentation significative de plus de 4 heures est improbable<sup>14</sup>. Les effets broncho-dilatatoires disparaissent après 4 à 6 heures. (GOLD degré A d'évidence; SPLF: haut degré d'évidence)<sup>14,74</sup>. Le levalbuterol n'a pas d'avantage démontré par rapport aux autres bêta-agonistes disponibles<sup>75</sup> (GOLD).
- Les bêta-agonistes longue durée augmentent les paramètres respiratoires pendant au minimum 12 heures<sup>15,16,55,79,83,84,86</sup> (ATS/ESR; GOLD: évidence A).
  - Les bêta-agonistes inhalés à longue durée augmentent l'état de santé, peut-être mieux que l'ipratropium<sup>16,17</sup>. De plus ils réduisent les **symptômes**, l'emploi de médication de recours et ils augmentent le temps entre deux exacerbations. (ATS/ESR).

- <sup>7</sup> Le salmeterol ralentit la diminution du VEMS de manière significative, mais la relevance clinique de cet effet apparût faible lors de l'étude TORCH (degré d'évidence faible).<sup>7</sup>
- Les bêta-agonistes inhalés à longue durée diminuent les dysnées, pendant la nuit aussi bien que pendant la journée <sup>15,79,80</sup>, ils améliorent la fonction respiratoire <sup>81</sup>, il augmentent la qualité de vie <sup>17</sup> et ils réduisent les exacerbations <sup>82</sup> (ATS/ERS)(OMS: niveau 1; A1) <sup>53,56</sup>
- Le salmeterol ralentit la diminution du VEMS de manière significative, mais la relevance clinique de cet effet apparût faible lors de l'étude TORCH (degré d'évidence faible).<sup>7</sup>
- D'après certaines sources les bêta-agonistes longue durée augmentent la qualité de vie, <sup>17</sup> mais d'après d'autres il n'y a pas d'effets cliniques pertinents. (OMS: A1) <sup>56</sup>.
- Salmeterol n'a pas d'effet sur la tolérance à l'effort (6 minutes de marche) (OMS: Niveau 1; A1) <sup>56</sup> ni sur la mortalité. (OMS Niveau 1; A1) <sup>53</sup>
- Il existe une relation assez étroite entre la dose administrée et l'effet thérapeutique (ATS/ESR).
- Les effets secondaires dépendent du dosage (ATS/ESR; COPDd; GOLD; SPLF)
  - Troubles du rythme cardiaque et ischémie surtout en cas d'hypoxémie chronique <sup>30</sup> (palpitation, contraction ventriculaire prématurée, angine de poitrine), ceci n'engendre pas de complications chez les patients cardiovasculaires stabilisés;
  - Le tremblements apparaissent lors de la nébulisation de hautes doses et peuvent être réduits par l'emploi d'une chambre d'espacement;
  - Les troubles du sommeil se voient surtout avec de hautes doses de bêta2-mimétiques longue durée <sup>17</sup> ;
  - Les troubles métaboles, tels que l'hypokaliémie (plus de risque lors de l'emploi d'un diurétique de la classe des thiazides 69) et une plus grande demande d'oxygène au repos <sup>85</sup>, dépendent également de la dose donnée mais sont sans doute liés à la tachyphylaxie. Ils apparaîtraient plus chez les patients souffrants de BPCO légère <sup>18</sup>. Ils ne forment pas un problème majeur, tout comme les hypoxie passagères avec diminution de la PaO<sub>2</sub>.<sup>19 20</sup>.

Les bêta-agonistes à ultra-longue durée ne sont évalués dans aucune directives.

Les bêta-mimétiques oraux sont peu étudiés. Leur emploi est réservé au patients qui ne peuvent pas suivre une thérapie par inhalation (SPLF : **G2+**) <sup>93</sup>

---

<sup>7</sup> Le **ralentissement du déclin du VEMS** associé à la prise de **salmétérol** est **significatif mais de faible** amplitude dans l'étude TORCH (**niveau de preuve faible**).<sup>7</sup>

## Conclusion

Les bêta-2-agonistes à courte durée restent les médicaments de choix pour médication de recours. Leur effet thérapeutique ne dure pas plus de 4 heures. Ils améliorent les symptômes et la fonction pulmonaire mais pas la tolérance à l'effort chez les patients avec un VEMS de <70% de la valeur prédite.

Les bêta-2-agonistes à longue durée d'action ont un effet pendant environ 12 heures. Ils améliorent l'état général et les symptômes, ils réduisent l'emploi de médication de recours et ils prolongent la période entre les exacerbations. Ils n'augmentent pas la tolérance à l'effort de façon significative. Le mortalité ne diminue pas lors de leur emploi.

Un usage normal ne donne pas lieu à des effets secondaires graves.

### 1.2.1.6 Anticholinergiques

#### *Quelles sont les promesses?*

Ces médicaments bloquent les récepteurs respiratoires muscarinerges <sup>21</sup> (ATS/ESR). Plus spécifiquement, il s'agit des récepteurs M2 (molécules à courte durée d'action) et M3 (toutes molécules) <sup>88</sup>. Ils ont un effet modulateur sur la neurotransmission synaptique pré-ganglionnaire, mais cette dernière est moins importante dans la BPCO <sup>49</sup> (GOLD).

Les anticholinergiques dilatent les bronches, réduisent le mucus, réduisent les plaintes de dyspnée, améliorent la tolérance à l'effort et réduisent les exacerbations <sup>23,24</sup> chez les patients souffrants de BPCO (COPDd).

#### *Sont-elles réalisées dans la pratique clinique?*

- Les anticholinergiques courte durée (ipratropium) sont recommandés comme médication de recours. (COPDd: recommandation A). Le tiotropium est recommandé pour la thérapie de fond (COPDd: recommandation A; NICE Degré D)
- **L'effet maximal** des anticholinergiques à action rapide apparaît **20 à 30 minutes** après inhalation (ATS/ERS; COPDd) et persiste jusqu'à **8 heures de plus que les bêta-mimétiques** à action rapide <sup>48</sup>. Il est donc recommandé d'administrer ces anticholinergiques 2 à 3 fois par jour (COPDd; GOLD: évidence A; SPFL). Il faut néanmoins faire quelques remarques par rapport à ce que l'on considéré comme „effet anticholinergique“ (OMS):
  - **Symptômes:** (Niveau 1) Les études disponibles ne permettent pas de clairement démontrer un effet chez les patients souffrant de BPCO stade II à IV GOLD. (A2) <sup>12,16,77</sup>
  - **Fonction pulmonaire: (Niveau 1)** L'ipratropium augmente significativement la fonction pulmonaire (exprimée en VEMS) chez les patients atteints de BPCO stade II à IV GOLD. (A1 Liesker, 2002; A2 Rennard,2001; A2 Mahler,1999; A2 Dahl, 2001) <sup>12,16,77,78</sup>.

- **Exacerbations:** (Niveau 1) Une réduction du nombre d'exacerbations n'a pas été démontrée suite à l'emploi d'anticholinergiques à courte durée d'action. (A1)<sup>53</sup>
- **Tolérance à l'effort:** (Niveau 1) Les anticholinergiques courte durée ont un effet significatif sur la tolérance à l'effort.(A1)<sup>78</sup>. Le tiotropium donne aussi un prolongement significatif de la durée de l'effort par rapport à un placebo. (Niveau 1) (A2:)<sup>32,47,90,91</sup>
- **Qualité de vie:** (Niveau 1) Il y a une augmentation significative de la qualité de vie (St George Respiratory Questionnaire, SGRQ) avec du tiotropium comparé à l'ipratropium. (A1)<sup>57</sup>
- **Mortalité:** (Niveau 1) Une réduction de la mortalité suite à l'emploi d'anticholinergiques à courte durée d'action n'a pas été démontrée. (A1)<sup>53</sup>
- o Le tiotropium occupe les récepteurs durant 36 heures, ce qui justifie une seule administration par jour<sup>22</sup> (ATS/ERS). Le bromide de tiotropium donne une dilatation des bronches pendant 24 heures et est supérieur au bromide d'ipratropium qui lui présente une activité durant 4 heures. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la broncho-dilatation maximale obtenue (c.à.d. augmentation du VEMS).<sup>22,27-29 87,89</sup> (COPDd; SPLF: degré d'évidence forte).
- o Un traitement avec un anticholinergique à longue durée d'action diminue la fréquence des exacerbations<sup>46</sup> et augmente l'efficacité d'une thérapie de réhabilitation pulmonaire<sup>47,87</sup>. (GOLD; SPLF: degré d'évidence moyen).
- o La plupart des études cliniques comparant un bêta-mimétique à effet rapide à un anticholinergique à effet rapide démontrent un même effet bénéfique pour les deux<sup>25,26</sup>, d'après d'autres études il y aurait un meilleur effet à long terme pour les anticholinergiques<sup>14</sup> (COPDd).
- o Avec tiotropium le VEMS diminue probablement moins vite chez les patients souffrant d'une BPCO modeste (stadium II GOLD) et chez les patients qui n'utilisent pas des bêta-2-agonistes ou des corticoïdes inhalés (SPLF: degré d'évidence faible).<sup>52</sup> Cette hypothèse doit être confirmée par plus de recherche (opinion d'expert).
- o Les effets secondaires dépendent de la dose.
  - L'on mentionne des troubles de la prostate, des troubles du rythme cardiaque et des problèmes de glaucome, mais ces effets secondaires sont peu fréquents. Sont également mentionnés: la bouche sèche et un goût métallique (ipratropium). Des broncho-contractions paradoxales ont été mentionnées pour les patients asthmatiques mais pas chez les patients souffrants de BPCO (ATS/ERS: COPDd; GOLD).
  - <sup>8</sup>Un traitement de 18 µg de tiotropium pendant 21 jours ne réduit pas la clairance du mucus des voies respiratoires<sup>70</sup> (GOLD).

---

<sup>8</sup> Vingt et un jours de traitement par tiotropium inhalé à la dose de 18 µg par jour ne diminue pas la clairance du mucus dans le poumon



- <sup>9</sup>D'après certains auteurs le nombre d'accidents cardiovasculaires augmenterait chez les patients BPCO sous ipratropium ou tiotropium <sup>51,71</sup> (degré d'évidence faible). Une analyse rétrospectives des études cliniques à ce sujets n'a pas démontré cette observation. <sup>50</sup> (degré d'évidence moyenne). C'est aussi le cas pour une étude prospective durant 4 ans, qui suggère une réduction de la mortalité cardiovasculaire. <sup>52</sup> (degré d'évidence moyenne). Globalement (Niveau 1) il n'y a pas de preuves concluantes pour une augmentation du risque de la mortalité (peu importa l'anticholinergique longue durée). (A1) <sup>51-54,59,92</sup> (OMS)

## Conclusions

Les anticholinergiques ont leur place en tant que médication de recours dans un traitement chronique de BPCO. Leur effet apparaît après 30 minutes et persiste plus longtemps que celui des bêta-agonistes à action rapide et courte durée d'action. L'ipratropium améliore la fonction pulmonaire chez certaines catégories de patients. Aussi bien l'ipratropium que le tiotropium augmentent la tolérance à l'effort. Le tiotropium augmente la qualité de vie plus que l'ipratropium. Les effets secondaires classiques des anticholinergiques peuvent se manifester. Il n'y a pas de preuves pertinentes quant à la hausse de la mortalité.

## Études comparatives

- Le tiotropium augmente l'état de santé et réduit les exacerbations et les séjours à l'hôpital aussi bien par rapport à un placebo que par rapport à l'ipratropium <sup>29,87</sup>. Il est au moins équivalent aux bêta-agonistes longue durée quant à son effet et dans une étude clinique comparative il prouva être supérieur au salmétérol en ce qui concerne certains points de mesure sur une période de six mois <sup>58</sup> (ATS/ERS)
- Le bromide de tiotropium entraîne une broncho-dilatation de 24 heures et est donc supérieur à l'ipratropium dont l'effet dure 4 heures. Les deux substances ne sont pas significativement différentes en ce qui concerne la bronchodilatation maximale obtenue (exprimée en VEMS) (COPDd).

---

<sup>9</sup> Une augmentation inattendue d'événements cardiovasculaires chez le patient BPCO régulièrement traité par ipratropium ou tiotropium a été rapportée (niveau de preuve faible) mais n'a pas été retrouvée pour le tiotropium dans une analyse rétrospective des études cliniques <sup>50</sup> (niveau de preuve modéré) ou dans une étude prospective sur 4 ans sur une cohorte importante de patients <sup>52</sup> (niveau de preuve modéré). Cette dernière étude suggère au contraire une réduction de la mortalité cardio-vasculaire par le tiotropium <sup>52</sup> (niveau de preuve modéré).

## Conclusions globales pour les bronchodilateurs

Les bronchodilateurs à action courte maintiennent leur fonction de médication de recours. Les bronchodilateurs à action prolongée ont une fonction de thérapie chronique. Les directives considèrent le tiotropium comme équivalent aux bêta-2-agonistes à longue durée. La littérature plus récente tend à donner une légère supériorité au tiotropium vis-à-vis les bêta-2-agonistes à longue durée d'action en ce qui concerne les exacerbations, la tolérance à l'effort et la détérioration des fonctions respiratoires.

Théoriquement les anticholinergiques donnent plus de complications urinaires. L'utilisation de la forme actuelle d'administration de tiotropium ne mène pas à une mortalité cardiovasculaire accrue chez une population à faible risque.

Indacatérol se laisse comparer aux bronchodilateurs à longue durée d'action en ce qui concerne les paramètres respiratoires à courte durée. Il faut des études à grande échelle avec des critères thérapeutiques pertinents à long terme pour pouvoir mieux positionner l'indacatérol.

### 1.2.2 Dérivés de xanthines

Les dérivés de xanthine ne s'emploient que par voie orale.

#### *Quelles sont les promesses?*

- Le mécanisme d'action fonctionne par une inhibition non-spécifique des phosphodiésterases, ce qui augmente le taux de cAMP dans les muscles lisses des poumons. D'autres mécanismes d'action ont été suggérés, mais leur relevance clinique n'est pas claire.<sup>94,95,101-103</sup> (ATS/ERS; GOLD).
- Outre la bronchodilatation on remarque chez les patients BPCO une augmentation de la force musculaire respiratoire,<sup>96</sup> de la fonction musculaire inspiratoire<sup>103</sup> 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).

#### *Sont-elles réalisées dans la pratique clinique?*

- Les dérivés de xanthine sont difficiles à appliquer à cause de leur marge thérapeutique étroite. Des formes galéniques à libération prolongée permettent de mieux contrôler leur pharmacocinétique tortueuse. Leur effet bronchodilatateur ne se manifeste qu'à haute dose ce qui entraîne un plus grand risque de toxicité<sup>94,95</sup> (ATS/ERS; GOLD: degré d'évidence A; SPLF: haut degré d'évidence). La relation entre la dose et l'effet perçu est également difficile à déterminer à cause de la toxicité.<sup>36</sup> (ATS/ERS; GOLD).
- La théophylline a une action bronchodilatatoire plus faible que les bêta-agonistes et les anticholinergiques. Elle n'est employée que en cas d'échec thérapeutique avec ces produits.

<sup>94,95</sup> (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). Comparé au formérol (12 µg 2dd) 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) <sup>84</sup> (OMS).

- De faibles doses de théophylline diminuent les exacerbations mais n'améliorent pas la fonction pulmonaire après avoir employé un broncho-dilatateurs (GOLD: degré d'évidence B).<sup>104</sup> L'évaluation de l'effet de la théophylline se fait en fonction de l'activité journalière, de la tolérance à l'effort et des paramètres respiratoires (NICE: degré de recommandation D). L'administration quotidienne de la théophylline augmente de VEMS de 100 à 130 ml et augmente la qualité de vie chez les patients qui n'emploient pas d'autres broncho-dilatateurs (GOLD [II]-III-IV). La littérature n'est pas uniforme quant à l'effet sur la fréquence des exacerbations (OMS: Niveau 1).
- Les patient doivent employé la dose minimale effective. Les taux dans le sang thérapeutiques se situent entre 8 et 14 µg/ml (ATS/ERS). Avec les plus haut dosage de théophylline (10-15 µg/ml) l'on remarque une amélioration des symptômes et de la résistance à l'effort <sup>96-99</sup> (COPDd).
- La théophylline est en général prise 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 ). Toutes les études cliniques avec des points de mesure thérapeutiques furent conduites avec des formes à libération prolongée, mais la durée d'activité exacte de ces préparations n'est pas connue. (GOLD; SPLF).
- Les dérivés de la xanthine conviennent à une thérapie chronique. Leur effet apparaît lentement et les rends inapplicable comme médication de recours (ATS/ERS). A peu près un patient sur deux réponds positivement à la théophylline <sup>100</sup>. Les „répondants“ peuvent être identifiés en réduisant la dose de théophylline (préalablement stabilisée) sur une période de trois jours. Si durant cette période la dyspnée augmente et les paramètres respiratoires se dégradent, la thérapie par théophylline se justifie (COPDd). Chez les patients qui ne souffrent pas des effets indésirables de la théophylline, l'association de la théophylline et d'un agoniste β<sub>2</sub>-adrénergique, notamment de longue durée d'action, pourrait apporter un bénéfice clinique par rapport au bronchodilatateur inhalé pris isolément (niveau de preuve modéré).<sup>106</sup>
- Les effets secondaires se situent principalement au niveau du cœur (troubles du rythme) et de système nerveux (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) <sup>84,105</sup>

- Au niveau des interactions, 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 antibiotiques macrolides, la ciprofloxacine, la cimetidine et l'allopurinol (ATS/ERS; COPDd). Dans le cas de ces combinaisons il faut abaisser la dose de théophylline (NICE: degré de recommandation D).
- 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'il présentent une pharmacocinétique différente (NICE: degré de recommandation D; SPFL) <sup>107</sup>

### Conclusions

En ce qui concerne les xanthines, l'expérience et l'évidence disponible se focalise surtout sur la théophylline. Celle-ci n'est introduite dans un traitement que lorsque les résultats d'une thérapie bronchodilatatoire sont insuffisants. Il est important de suivre les taux dans le sang au début du traitement. Les effets secondaires se situent surtout à hauteur du cœur et du système nerveux central. Il faut tenir compte des interactions possibles.

*Quel message sort de la littérature récente?*

Il n'y avait pas de publications sur la théophylline, mais plutôt sur les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase-4. Le lecteur est renvoyé au chapitre K.

### 1.2.3 Corticoïdes inhalés

*Quelles sont les promesses?*

- Les corticostéroïdes font effets sur plusieurs médiateurs du système inflammatoire. Leur effet est plus restreint dans le cadre de la BPCO comparé à l'asthme. De données provenant d'études cliniques montrent un légère augmentation du VEMS après bronchodilatation et une légère diminution de la réactivité pulmonaire chez les BPCO stables <sup>2,3,108</sup> (ATS/ERS).
- Les preuves apportées pour l'effet des corticostéroïdes inhalés sont obtenues à la suite de traitements à haute doses (GOLD). L'effet apparaît lentement et il n'y a pas de lien clair entre la dose et l'effet obtenu (ATS/ERS; COPDd; GOLD).

*Sont-elles réalisées dans la pratique clinique?*

- Les résultats cliniques varient:

- Chez les patients avec un VEMS de moins de 50% de la valeur prédite (stade III = BPCO sévère et stade IV BPCO très sévère) et souffrants d'exacerbations régulières, l'on remarque une réduction du nombre d'exacerbation par an et une dégénérescence moins rapide de leur état (ATS/ERS; COPDd: degré d'évidence B; GOLD: degré d'évidence A) <sup>2,7,17,61,112,113</sup>. D'après l'OMS le NNT est de 12 <sup>119-121</sup> (A1). La position de l'SPLF est plus modérée (degré d'évidence faible) <sup>128,129</sup>.
  - Il n'y a pas d'effet sur le VEMS, peu importe le degré de BPCO <sup>2-4,108,110,111</sup> (ATS/ERS; COPDd; OMS: A1; GOLD: degré d'évidence A; SPLF: degré d'évidence faible) <sup>2, 121, 123,126, 7,127,</sup>,
  - Les corticostéroïdes inhalés augmentent la qualité de vie chez les patients atteints de BPCO sévère, mais la pertinence clinique de cette observation reste incertaine (OMS: A1) <sup>120</sup>;
  - Les corticoïdes inhalés ne diminuent pas la mortalité (OMS: A1; SPFL: degré d'évidence fort) <sup>53,121,122, 55</sup>
  - Il n'y a pas de relation entre l'effet à court terme et l'effectivité dans le cadre d'une thérapie chronique <sup>132</sup>.
- o L'efficacité des corticoïdes inhalés n'a été prouvée que pour les exacerbations aiguës. L'indication doit régulièrement être renouvelée (COPDd). La santé de certains patients se dégrade lorsqu'ils arrêtent les corticoïdes inhalés <sup>114</sup> (GOLD; SPLF: degré d'évidence modéré) <sup>130,131</sup>. Pour évaluer la nécessité d'une thérapie avec les corticoïdes inhalés, on peut les diminuer. Si l'état de santé se dégrade ils peuvent être réinstaurés <sup>109</sup> (ATS/ERS).
  - o Les corticoïdes inhalés **sont recommandés à un dosage de 500 à 1000 µg par jour chez les patient BPCO stade GOLD III – IV avec exacerbations fréquentes**. Le critère employé est le nombre arbitraire de **deux exacerbations par an ou plus**. Cette approche peut aussi être appliquée chez les patient souffrant de **BPCO stage GOLD II avec exacerbations fréquentes**, bien qu'il manque de preuves pour soutenir cette méthode (OMS).
  - o Le risque de pneumonie augmente avec l'emploi de corticoïdes inhalés, et la mortalité ne baisse pas <sup>55,115,116</sup> (GOLD). NICE met également en garde pour la pneumonie lors de l'emploi de corticoïdes inhalés et recommande de discuter des effets secondaires possibles avec le patient (degré de recommandation A). L'OMS et le SPLF confirment l'apparition de pneumonies (OMS: A1) <sup>121,123</sup> (SPLF: haut degré d'évidence) <sup>55,133,134</sup>
  - o Les corticoïdes présentent de nombreux effets secondaires, notamment l'ostéoporose, des problèmes musculaires périphériques et la cataracte. Il n'y a pas d'évidence que ces effets apparaîtraient aussi pour les corticoïdes inhalés (ATS/ERS; COPDd; GOLD; SPFL).
  - Les données sur la densité osseuse sont contradictoires. On rapporte une minéralisation fémorale diminuée avec la triamcinolone <sup>108</sup>, mais la densité augmente sous budésonide - bien qu'il n'y ait pas d'effet sur le nombre de fractures <sup>3,117</sup>. On ne remarqua pas de

perde de densité osseuse lors d'une étude de trois ans portant sur des hautes doses de propionate de fluticasone, en monothérapie ou en association avec du salmétérol. Cette étude fut conduite sur des patients avec une haute prévalence pour l'ostéoporose <sup>118</sup>. D'après l'OMS il n'y a pas besoin de diagnostic spécialisé pour l'ostéoporose dans le cas d'une thérapie aux corticoïdes inhalés. L'OMS confirme les données sur la densité osseuse (OMS: A1) <sup>120,125</sup>. D'après la SPLF il y a un lien entre l'utilisation de corticoïdes inhalés et les fractures non-vertébrales (degré d'évidence faible) <sup>135</sup>. Le risque de fracture chez la population totale n'augmente pas (RR = 0,97; BI 95% = 0,84-1,1); par contre les patients prenant des doses  $\geq 700$   $\mu\text{g/d}$  courent plus de risques de fracture comparés aux patients qui ne sont pas traités avec des corticoïdes inhalés (RR = 1,68; BI 95 % = 1,10-2,57) (SPLF: degré d'évidence faible).

- Les corticoïdes inhalés augmentent le risque de différents types de cataractes (RR = 2,6; BI 95% 1,7-4,0) (SPLF: degré d'évidence faible) <sup>136</sup>. La même source mentionne un risque faible de glaucome.
- Fragilisation des vaisseaux souscutés ('easy bruising') est parfois mentionné suite à l'emploi de corticoïdes inhalés. La régénération des plaies est ralentie, surtout chez les hommes et chez les patients avec une technique d'inhalation correcte (SPLF: degré d'évidence moyenne) <sup>137</sup>
- Des effets locaux peuvent se manifester, tels que la candidose orale et l'irritation des cordes vocales, qui peut donner lieu à une voix rauque (SPLF: degré d'évidence fort).

## Conclusions

Le bénéfice possible des corticoïdes inhalés est la diminution du nombre d'exacerbations et le ralentissement des phénomènes de dégradation de la fonction pulmonaire. Il faut tenir compte du risque de pneumonie plus fréquente et des effets secondaires locaux possibles (candidose, irritation des cordes vocales).

*Dans quelle mesure la littérature récente apporte de nouvelles données ?*

Agarwal (2010) <sup>233</sup>

Les corticoïdes ont un effet limité sur les exacerbations, indépendamment de la fonction pulmonaire au début de la thérapie. Il y a une tendance à surestimer les avantages de corticoïdes inhalés (niveau de preuve modéré).

**Type:** review systématique et meta-régression de 11 RCT's.

**Patients:** > 8000 avec VEMS < 50%

**Intervention:** corticoïde inhalé versus placebo.

**Critère primaire:** incidence d'exacerbations.

Sobieraj (2008) <sup>234</sup>

Les corticoides inhalés associés aux beta-2-agonistes à longue durée d'action ne diminuent pas le risque d'exacerbations. Cette association augmente le risque de pneumonies et candidase orale par rapport aux beta-2-agonistes à longue durée d'action en monothérapie. La satisfaction du patient augmente ce qui ne se traduit pourtant pas en amélioration clinique pertinente. Moins de patients quittent les études quand ils reçoivent l'association. Il faut bien pondérer l'avantage de l'association (niveau de preuve modéré).

**Type:** méta-analyse de 9 ERC.

**Patients:** > 7900 avec VEMS < 80% de la valeur prévue.

**Intervention:** corticoides inhalés associés aux bronchodilatateurs à longue durée d'action versus bronchodilatateurs à longue durée d'action en monothérapie.

**Critère primaire:** exacerbations.

Laperre (2009) <sup>235</sup>

Les corticoides inhalés diminuent l'inflammation des voies respiratoires et peuvent retarder la détérioration de la fonction respiratoire chez des patients qui n'utilisent pas de corticoides inhalés. Cet effet n'est pas augmenté par des beta-2-agonistes à longue durée d'action (niveau de preuve modéré).

**Type:** ERC comparaison avec placebo.

**Patients:** 140 patients fumeurs ou ex-fumeurs, GOLD stade II en III.

**Intervention:** fluticasone versus fluticasone/ salmeterol (500/50 µg) versus placebo, 2x par jour pendant 30 mois.

**Critère primaire:** paramètres cellulaires inflammatoires.

Sin (2009) <sup>236</sup>

Budesonide pendant 12 mois n'augmente pas le risque de pneumonie et peut être utilisé sans trop de complications chez des patients BPCO (niveau de preuve modéré).

**Type:** méta-analyse.

**Patients:** > 7000 avec VEMS < 45%.

**Intervention:** budesonide associé ou pas avec formoterol versus formoterol en monothérapie; pendant au moins 6 mois.

**Critère primaire:** pneumonie ou effets secondaires sévères.

Singh (2010) <sup>237</sup>

Les données cliniques, biologiques et épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de corticoides inhalés augmente le risque de pneumonies. Il n'y a pas moyen de tirer des conclusions sur des

différences dans la classe thérapeutique. On a besoin d'études de qualité avec assez de patients et dans lesquelles on compare directement avec confirmation radiologique et microbiologique (niveau de preuve très bas).

**Type:** méta-analyse.

**Patients:** > 23000 (pas de spécifications).

**Intervention:** corticoïdes inhalés versus placebo.

**Critère primaire:** pneumonie et mortalité due aux pneumonies.

Calverley (2011)<sup>238</sup>

La fréquence de pneumonies est moindre que le risque d'exacerbations en BPCO. Le risque accru de pneumonies est probablement lié aux exacerbations fréquentes. Il faut plus de recherche clinique sur le dépistage des exacerbations et sur la prévention de pneumonie (niveau de preuve haut).

**Type:** en double aveugle, double dummy, randomisée, parallèle.

**Patients:** > 1300 patientes de l'étude INSPIRE.

**Intervention:** salmeterol/fluticasone (50/500 µg 2x par jour) versus tiotropium (18 µg/j) pendant 2 années.

**Critère primaire:** pneumonie et complications liées aux pneumonies.

Loke (2011)<sup>239</sup>

Le risque de fractures est modérément mais significativement augmenté par fluticasone et budesonide utilisés par des (niveau de preuve bas).

**Type:** des reviews systématiques et des méta-analyses.

**Patients:** 69.000 (pas de spécification).

**Intervention:** fluticasone et budesonide associés ou pas aux beta-2-agonistes à longue durée d'action en monothérapie ou placebo; durée: au moins 24 semaines.

**Critère primaire:** fractures.

## Conclusion

L'utilisation des corticoides à long terme a un effet bénéfique sur le nombre d'exacerbations. Les patients rapportent en plus une amélioration de la qualité de vie. Les symptômes cliniques ne s'améliorent pourtant pas.

Un nombre accru de fractures est rapporté chez des patients qui utilisent les corticoides inhalés pendant une longue période. On discute sur une relation possible entre la pneumonie et l'utilisation de corticoides inhalés. La fréquence accrue de pneumonies chez des patients BPCO pourrait être la conséquence d'exacerbations continuées.



## 1.2.4 Corticoïdes oraux

### *Généralités*

- 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 effets secondaires peuvent déjà apparaître à des doses assez basses (< 10 mg de prednisolone ou équivalent) et peuvent renforcer l'insuffisance respiratoire<sup>138,139</sup>. Les corticoïdes ont leur place pendant les exacerbations (ATS/ERS; COPDd: degré de recommandation A)<sup>110,111,138</sup>.
- Une méta-analyse démontre une réponse positive sur le VEMS dans 10% des cas<sup>146</sup>. Il y a plus de probabilité d'avoir une réponse positive si un produit bronchodilatateur entraîne une augmentation du VEMS de plus de 200 ml ou de 12% par rapport à la valeur de base. Ce critère n'est néanmoins pas validé<sup>132</sup>.

### *Court terme*

Les corticoïdes oraux ne sont pas des prédicateurs valables pour l'effet des corticoïdes inhalés<sup>2,132</sup>. Il n'y a pas suffisamment d'évidence disponible pour organiser une étude avec des corticoïdes oraux sur des patients atteints de BPCO (stade II, III, IV) (GOLD).

### *Long terme*

- L'emploi des glucocorticoïdes oraux pour une longue durée n'est recommandé pour aucun stade GOLD de BPCO (OMS; SPLF: degré de recommandation G1-).
- Les corticoïdes oraux n'ont qu'une valeur ajoutée réduite pour le traitement d'hommes atteints de BPCO stade GOLD II-IV, mais les effets ne compensent pas les désavantages. (A1)<sup>145</sup>
- Deux études rétrospectives évaluèrent l'effet des corticoïdes oraux sur le VEMS de patients atteints de BPCO modérée à sévère. A cause des limitations méthodologique il faut appréhender les résultats avec une certaine prudence<sup>141,142</sup> (GOLD; SPLF).
- Le nombre d'études prospectives est réduit<sup>111,144</sup>. L'administration longue durée de corticoïdes oraux est déconseillée dans le cas de BPCO (degré d'évidence A: GOLD). Ils ne sont justifiés que lorsqu'ils ne peuvent pas être réduits. La dose doit être aussi basse que possible (NICE 2004: degré de recommandation D). L'arrêt des corticoïdes oraux n'avait pas d'effets négatifs lors d'une étude à petite échelle (n=38) en ce qui concerne les exacerbations (degré d'évidence moyenne)<sup>111</sup> (SPLF).
- En ce qui concerne les effets secondaires:

- La myopathie stéroïdienne entraîne un affaiblissement musculaire, une fonctionnalité diminuée et la dépression respiratoire <sup>139,143</sup> (GOLD; SPLF).
- Il faut tenir compte de la mortalité liée à la dose <sup>140</sup>
- Il est possible qu'une ostéoporose iatrogène se développe. (COPDd). Ceci justifie un traitement prophylactique sur base de monitoring. Une fois passé 65 ans le traitement prophylactique doit d'office être mis en place (NICE 2004: degré de recommandation D).
- L'évaluation des bénéfices par rapport aux risques est négative pour les corticoïdes oraux à long terme <sup>111,144</sup> (SPLF).

## Conclusions

Les corticoïdes oraux ne sont pas recommandés pour la BPCO. Certaines directives justifient l'utilisation des corticoïdes oraux en cas d'exacerbations.

### 1.2.5 Les mucolytiques

- L'administration de N-acetyl-cystéine, d'ambroxol ou de myrtol afin d'évacuer les sécrétions n'est pas recommandé (COPDd: degré de recommandation B). La grande **étude multi-centres randomisée contrôlée BRONCUS** ne put pas démontrer de différence ou de **réduction des exacerbations** pour une **prise quotidienne de 600 mg acétylcystéine pendant trois ans**. Seul les patients qui n'étaient pas sous corticoïdes inhalés notèrent une diminution des exacerbations (voir aussi L. Antioxidantia) <sup>158</sup> (COPDd; SPLF). La carbocystéine (1500 mg/dag) diminuerait le nombre d'exacerbations chez les patients qui ne sont pas sous corticostéroïdes inhalés <sup>162</sup> (GOLD) La population de test était une population chinoise comprenant peu de fumeurs (SPLF). Nice (2010) recommande néanmoins d'administrer un mucolytique systématiquement afin de réduire le nombre d'exacerbations dans le cadre d'une BPCO stable.
- L'OMS généralise: La N-acétyl-cystéine n'est pas recommandée pour réduire la dégénérescence de la fonction pulmonaire pour les BPCO stade GOLD II / III, ni pour réduire le nombre d'exacerbations, ni pour augmenter la qualité de vie.
  - Il n'y a pas d'effet suite à l'administration de N-acétyl-cystéine sur la réduction du VEMS et la capacité vitale chez les patients BPCO en stade GOLD II et III. (A2) <sup>158</sup>.
  - Il n'y a pas d'effet suite à l'administration de N-acétyl-cystéine sur la qualité de vie chez les patients BPCO en stade GOLD II et III. (A2) <sup>158</sup>
- COPDd conclue que sur base des **résultats contradictoires** l'emploi d'acétyl-cystéine ou d'ambroxol en prophylaxie des exacerbation ne peut pas être recommandée <sup>159-161</sup> (COPDd; GOLD; SPLF: degré de recommandation G 2-).

- Le point de mesure thérapeutique se concentre surtout sur la diminution du nombre d'exacerbations et nuance les recommandations négatives:
  - Les données d'une review Cochrane montrent que ces médicaments peuvent jouer un rôle dans la réduction du nombre d'exacerbations dans le cadre de la bronchite chronique <sup>147</sup> (ATS/ERS).
  - Certain patients avec des sécrétions fort visqueuses peuvent bénéficier d l'emploi de l'ambroxol et de la N-acétyl-cystéine.<sup>190, 191</sup> (COPDd: degré d'évidence D). L'effet thérapeutique final reste néanmoins restreint et il n'est donc pas conseillé d'employer systématiquement un mucolytique. (GOLD: degré d'évidence D).
  - D'après plusieurs études contrôlées et <sup>149-154</sup> et des méta-analyses <sup>148,155,156</sup>, l'on constate un légère réduction des exacerbation aiguës pendant les mois d'hiver si l'on administre une dose journalière de 400 à 1200 mg d'acétyl cystéine. (COPDd).
  - Il existe des preuves comme quoi l'acétyl-cystéine peut réduire le nombre d'exacerbations chez les patients qui n'emploient pas de corticoïdes inhalés. <sup>148</sup> (ATS/ERS).
  - Une **réduction des exacerbations et des inconforts** fut aussi décrite pour une dose de 75 mg d'ambroxol administrée pendant 6 mois chez les patients BPCO <sup>157</sup> (COPDd).
  - Une review Cochrane démontre une baisse modérée du nombre d'exacerbations et de journées d'absence au travail suite aux mucolytiques chez les patients BPCO non traités aux corticoïdes inhalés <sup>163</sup> (SPLF).
- COPDd recommande de ne pas administrer des grandes quantités de liquide pour faciliter l'expectoration vu le risque de *Cor pulmonale*. L'administration de liquide n'est justifiable que chez les patients déshydratés. Les bêta2-agonistes inhalés (éventuellement administrés avec une solution de NaCl hypertonique) et la théophylline augmentent l'expectoration (degré d'évidence D). D'autre part NICE recommande d'administrer des mucolytiques aux patients souffrants de toux productive chronique avec expectoration. La thérapie doit être prolongée quand les symptômes s'améliorent (c.à.d. que la fréquence de la toux et le volume des expectorations baisse) (NICE 2004: degré de recommandation B).

## Conclusion

Les directives sont divisées sur l'administration de mucolytiques dans le cadre de BPCO. Il se peut que les mucolytiques réduisent les exacerbations chez les patients qui ne sont pas traités par corticoïdes inhalés.

*Dans quelle mesure la littérature plus récente apporte des éléments nouveaux?*

Cazzola (2009) <sup>240</sup>

Evalue l'erdosteïne, pas sur le marché Belge (niveau de preuve bas)

**Type-studie:** méta-analyse.

**Patiënten:** > 1000 BPCO stable.

**Interventie:** erdosteïne associé aux antibiotiques + bronchodilatateurs (patients avec exacerbations) ou bronchodilatateurs seuls versus placebo ou autres mucolytiques.

**Primair eindpunt:** paramètres respiratoires.

Moretti (2009) <sup>268</sup>

Erdosteïne réduit le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations chez des patients avec BPCO stable et améliore leur qualité de vie. Erdosteïne était associé aux antibiotiques (niveau de preuve très bas)

**Type-studie:** en double aveugle, contre placebo.

**Patiënten:** nombre pas spécifié, tous les patients étaient aussi traité par antibiotique.

**Interventie:** traitement à longue durée avec erdosteïne associé aux antibiotiques.

**Eindpunten:** exacerbations, hospitalisations, effets secondaires.

## **Conclusion**

La littérature récente n'apporte pas des éléments nouveaux.

Il s'agit de traitements dans lesquels erdosteïne est associé aux antibiotiques. Erdosteïne n'est pas sur le marché Belge.

### **1.2.6 Antitussifs**

- Les antitussifs ne sont pas indiqués pour les toux productives (NICE: degré de recommandation D). Pour les toux non-productives on peut temporairement introduire un antitussif. (COPDd: degré de recommandation B).
- Lors de l'augmentation de la toux non-productive, les antitussifs sont indiqués pendant maximum 14 jours. (COPDd).
- La toux a une fonction protective <sup>164</sup> (GOLD: degré d'évidence D; SPLF) – qui est surtout importante dans le cas de l'hypercapnie – et donc l'emploi régulier d'antitussif dans le cadre de la BPCO n'est pas indiqué <sup>164</sup> **Il faut limiter l'emploi à 2 - 3 semaines** maximum (COPDd: **degré d'évidence D**). Il faut particulièrement éviter la codéine lors de l'augmentation de la toux dans le cadre d'une exacerbation sévère, afin d'éviter une dépression respiratoire ou une augmentation de l'hypercapnie (COPDd).

- **Si la toux empêche le sommeil, administrer un antitussif à haute dose le soir (par exemple: 60mg codéine, 20mg paracodéine) peut être indiqué.** Si nécessaire l'effet antitussif peut être obtenu avec des antitussifs sans codéine (par exemple clobutinol, noscapine) (COPDd).
- Des effets secondaires peuvent apparaître, la dépression respiratoire dépend de la dose et la dépendance peuvent s'installer.(COPDd).
- Globalement il est déconseillé de prescrire des antitussifs dans le traitement de la BPCO (recommandation G-1).

## Conclusions

Les antitussifs n'ont pas de place fixe dans le traitement de la BPCO.
--

### 1.2.7 Antibiotiques

- **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 <sup>165-167</sup> (GOLD; AST/ERS; NICE 2004: degré d'évidence D). Il n'y a pas de raison ou d'indication pour prescrire les antibiotiques en prophylaxie (SPLF: degré de recommandation G2-)
- Il n'y a pas d'effet des antibiotiques sur la fréquence des exacerbations dans les cinq ans. La chemoprophylaxie pendant l'hiver n'a pas non plus de raison d'être (GOLD; SPLF) <sup>168</sup>. De plus, il faut tenir compte du risque d'effets secondaires et de résistance (OMS). Une étude prospective suggère un effet préventif de l'érythromycine sur les exacerbations (degré d'évidence faible) (SPLF). <sup>170</sup>
- Les antibiotiques n'ont leur place que dans les exacerbations de type infectieux (GOLD: degré d'évidence A). L'emploi d'un antibiotique en prophylaxie diminue le risque d'exacerbation et réduit le nombre de jours d'absence au travail chez les patients souffrants de BPCO et de bronchite chronique. (OMS: A1) <sup>169,170</sup>
- Un frotti de la gorge positif ne justifie pas d'office l'emploi d'antibiotiques, car on peut démontrer une colonisation bactérienne chez un patient BPCO sur 3 <sup>171</sup>. La mesure d'indicateurs d'infections (fibrinogène, CRP, procalcitonin) n'a pas prouvé son efficacité. (SPLF: degré de recommandation G1-).

## Conclusion

Les antibiotiques ont seulement un rôle à jouer dans les exacerbations d'ordre infectieux chez les patients BPCO.
---

*Dans quelle mesure la littérature récente apporte-t-elle des éléments nouveaux ?*

He (2010) <sup>269</sup>

L'erythromycine peut diminuer l'inflammation et le nombre d'exacerbations (niveau de preuve bas).

**Type:** double aveugle, contrôlée, randomisée, placebo.

**Patients:** 36 avec VEMS entre 30 et 70%

**Intervention:** erythromycine (3x par jour 125 mg) versus placebo pendant 6 mois.

**Critère primaire:** exacerbations et paramètres cellulaires dans les crachats.

Berim (2011) <sup>270</sup>

Il y a un tas de questions avant de commencer avec un traitement de routine aux antibiotiques chez des patients BPCO. Pour combien de temps doit-on continuer ? Quelle voie d'administration ? Thérapie continue ou intermittente ? Quel antibiotique ?

Les risques d'un traitement doivent toujours être pondérés par rapport aux bénéfices. Le point le plus important reste le risque de micro-organismes multirésistants, dans les poumons aussi bien que systémique, par exemple dans le système gastro-intestinal. Jusqu'à maintenant il n'y a pourtant pas de preuve pour une résistance problématique.

Les résultats des études en cours doivent nous renseigner sur l'utilité des thérapies antibiotiques en cas de BPCO (niveau de preuve très bas)

**Type:** review de 8 ERCs.

**Patients:** pas spécifié.

**Intervention:** macrolides pendant 3 à 12 mois ou fluoroquinolones pendant 8 semaines.

**Critère primaire:** exacerbations, hospitalisations, mortalité.

Albert (2011) <sup>271</sup>

Une dose journalière de 250 mg azithromycine pendant une année, ajouté à la thérapie de base, diminue les exacerbations et augmente la qualité de vie. L'étude a été faite avec une population sélectionnée. Il y avait une perte d'audition significativement plus importante sous azithromycine. L'effet sur la résistance bactérienne n'est pas connu (niveau d'évidence haut) .

**Type:** randomisée, contrôlée, placebo.

**Patients:** 1577 d'au moins 40 ans.

**Intervention** azithromycine 250 mg/j versus placebo, ajouté à la thérapie de base.

**Critère primaire:** période jusqu'à la première exacerbation.

## Conclusion

Avec les antibiotiques on veut diminuer les exacerbations. Il semble que l'érythromycine et l'azithromycine tiennent les promesses.

Il faut pourtant signaler qu'un tas de questions reste en ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques à long terme. Il y a d'abord les critères pour instaurer une thérapie. En plus on ne sait rien de l'influence sur la résistance et l'influence sur la flore bactérienne.

### 1.2.8 Antileukotriènes

L'efficacité thérapeutique des antileukotriènes n'a pas été démontrée pour le traitement de la BPCO <sup>172</sup>. La BPCO n'est donc pas une indication pour l'emploi d'antileukotriènes (G1 -) (SPLF; ATS/ERS; COPDd; GOLD;).

### 1.2.9 Inhibiteurs de la phosphodiesterase-4: le roflumilast

*Quelles sont les promesses?*

Le mécanisme se base sur une réduction de la dégradation du cAMP intracellulaire (GOLD).

*Sont-elles tenues dans la pratique?*

- Administré une fois par jour, le roflumilast n'a pas d'effet bronchodilatatoire direct, bien que le VEMS augmente chez les patients également sous salmétérol et tiotropium (GOLD). <sup>173</sup>
- Le roflumilast réduit le nombre d'exacerbations chez les patients en stade III et IV qui souffrent d'exacerbations régulières et qui sont traités par glucocorticoïdes oraux. Les résultats furent évalués sur un point de mesure composite, basé sur les exacerbations moyennes traitées avec corticoïdes oraux ou systémiques et les exacerbations aiguës avec séjour à l'hôpital ou décès (GOLD: degré d'évidence B) <sup>173</sup>
- Le même effet fut vu quand on associa le roflumilast aux corticoïdes inhalés (GOLD: degré d'évidence B).
- Le roflumilast ne peut pas être combiné avec la théophylline (voir mécanisme d'action commun).
- En général les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4 entraînent plus d'effets secondaires que la thérapie par inhalation (GOLD) <sup>173,174</sup>
  - Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont: la nausée, perte d'appétit, mal au ventre, diarrhée, troubles du sommeil et mal à la tête. Ces effets secondaires semblent apparaître plutôt en début de traitement et s'amenuiser par la suite.
  - Les patients perdent en moyenne 2 kg pendant les études contrôlées. L'usage par des patients en sous-poids est donc déconseillé.

- Le roflumilast doit être employé avec précaution chez les patients souffrants de dépression.

### Conclusion

Il n'existe qu'une évidence modérée en ce qui concerne l'emploi du roflumilast pour la BPCO. Les avis dans les directives sont basés sur un nombre réduit d'études.

*Dans quelle mesure la littérature récente apporte-t-elle des éléments nouveaux?*

Chong (2011) <sup>272</sup>

Les inhibiteurs phosphodiesterase-4 (roflumilast et cilomilast) augmentent la fonction respiratoire par rapport au placebo, mais ont peu d'influence sur la qualité de vie. Les effets gastro-intestinaux et la perte de poids sont des effets secondaires fréquemment vus. La position optimale des inhibiteurs phosphodiesterase-4 dans le traitement de la BPCO doit encore être déterminée. Il faut plus d'études à long terme pour savoir si cette classe de médicaments influence le déclin du VEMS, le besoin de soins et la mortalité (niveau de preuve modéré).

**Type:** Cochrane review avec 23 RCT's

**Patients:** > 9000 avec VEMS < 80%

**Intervention:** roflumilast ou cilomilast versus placebo, jusque pendant une année.

**Critères primaires:** VEMS, exacerbations, qualité de vie, tolérance à l'exercice, effets secondaires.

Rennard (2011) <sup>273</sup>

Roflumilast réduit la fréquence des exacerbations dans une sous-population de patients BPCO avec ou sans corticoïdes inhalés (niveau de preuve bas).

**Type:** post hoc analyse de 2 ERCs.

**Patients:** > 2600 avec BPCO modérée à sévère.

**Intervention:** roflumilast 500 µg versus placebo.

**Critères primaires:** exacerbations, fonction respiratoire, qualité de vie, effets secondaires.

### Conclusion

Cilomilast et roflumilast sont comparés au placebo dans la littérature récente. Il n'y a pas de comparaisons directes avec théophylline. 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 voit une perte de poids comme effet secondaire.



### 1.2.10 Antioxydants

- Les antioxydants réduiraient la fréquence des exacerbations (degré d'évidence B)<sup>149,152,153,175</sup>. L'étude BRONCUS ne démontra pas d'effet sur la fréquence des exacerbations, à l'exception de la sous-population de patients non-traités par corticoïdes inhalés<sup>158</sup> (GOLD).
- Un traitement à base d'alpha-tocophérol ou de bêta-carotène n'est pas recommandé (NICE: degré de recommandation A).

### 1.2.11 Vasodilatateurs

- De nombreux médicaments, y compris la monoxyde de nitrogène inhalés et les antagonistes du calcium sont administrés aux patients BPCO dans le but de réduire la pression pulmonaire artérielle ou d'enrayer la progression de l'hypertension pulmonaire (réduction du "afterload" pour le ventricule droit). Dans tous les cas le résultat fut une réduction du verhouding ventilation / perfusion et une diminution du pO<sub>2</sub>, ce qui nullifie l'avantage possible. (ATS/ERS; GOLD).<sup>176,177</sup>
- **D'autres effets secondaires** (par exemple l'œdème périphère chez 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).

### 1.2.12 Stimulants respiratoires

Le bimesylate d'almitrine est un stimulant du chémorécepteur qui règle le quotient entre la ventilation et la perfusion du poumon. Administré oralement il peut améliorer l'oxygénation de la BPCO. Il peut aussi mener à une neuropathie périphère, et c'est pour cette raison qu'il ne que peu employé. Le doxapram et l'almitrine ne peuvent pas être administrés dans le cadre de la BPCO<sup>10</sup>. (ATS/ERS; COPDd degré d'évidence B).<sup>180-182</sup>

### 1.2.13 Narcotiques

- Administrer de la morphine peut soulager pendant une dyspnée sévère. A cause des effets secondaires dérangeants (par exemple la dépression respiratoire), l'administration est réservée à un petit groupe de patients en dyspnée sévère en hyperventilation. La thérapie doit être démarrée au repos (GOLD; COPDd: Degré d'évidence C)<sup>184-188</sup>

---

<sup>10</sup> Pas d'enregistrement en Belgique

- GOLD donne également une place aux opioïdes (oraux et parentéraux) pour les patients dans un stade avancé <sup>189</sup>. Il n'est pas clair si les formes nébulisées sont efficaces.

L'application des narcotiques a un caractère palliatif.

### 1.2.14 Thérapies combinées

#### 1.2.14.1 Généralités

- Augmenter le nombre de médicaments augmente le coût de la thérapie et réduit la fidélité du patient (COPDd).
- Si les symptômes persistent sous mono-thérapie, des médicaments de différentes classes peuvent être combinés. Sont considérés comme combinaison efficaces: (1) bêta-agonistes et théophylline; (2) anticholinergiques et théophylline (NICE 2010: degré de recommandation D).
- La thérapie suivante peut être instaurée chez les patients en dyspnée ou souffrant d'exacerbations régulières malgré l'emploi de bêta-agonistes courte durée:
  - Dans le cas d'un VEMS < 50% de la valeur prédite: bêta-agoniste longue durée + corticostéroïde inhalé ou anticholinergique longue durée (NICE 2010: degré de recommandation D);
  - Patients avec BPCO stable et VEMS  $\geq$  50% de la valeur prédite, avec essoufflement malgré l'emploi de bêta-agonistes longue durée: soit (1) un bêta-agoniste longue durée + corticoïde inhalé dans le même inhalateur, soit (2) un anticholinergique longue durée si le corticoïde inhalé doit être réduit ou affaibli (NICE 2010: degré de recommandation D)
  - Chez les patients avec essoufflement persistant sous bêta-agonistes longue durée + corticoïdes inhalés, indépendamment de leur VEMS: ajouter un anticholinergique longue durée (NICE 2010).
  - Chez les patients avec dyspnée persistante sous anticholinergique longue durée, indépendamment de leur VEMS: ajouter une combinaison d'un bêta-agoniste longue dure + corticoïdes inhalés (NICE 2010: degré de recommandation D).
- Le choix du ou des médicaments dépend de leur possibilité de réduire les exacerbations, des effets secondaires possibles et de leur coût (NICE 2010: degré de recommandation D).

#### 1.2.14.2 Bêta-agonistes courte durée + anticholinergiques / théophylline

- Une combinaison de médicaments courte durée (salbutamol/ ipratropium) donne un plus grand changement sur la spirométrie après trois mois que chacune des substances administrée seule (ATS/ERS) <sup>190</sup>

- Une combinaison de bêta-mimétiques avec un anticholinergique ou respectivement de la théophylline <sup>101</sup> a un effet bronchodilatateur supérieur à chacun des produits seuls. (Recommandation A: recommandation forte)( degré d'évidence A) (COPDd).
- Chez les patients âgés les effets secondaires (tremblements, tachycardie) après l'inhalation d'un bêta2)mimétique peuvent être réduits en diminuant la dose de bêta-mimétiques et un ajoutant un anticholinergique (COPDd).
- Une combinaison d'un anticholinergique et d'un bêta-mimétique fait baisser le nombre d'exacerbations plus que chacun des produits seuls (COPDd) <sup>43,194</sup>
- Une combinaison d'un bêta-agoniste avec un anticholinergique et / ou de la théophylline peut améliorer la fonction pulmonaire <sup>14,67,193</sup> et améliorer l'état de santé <sup>23,43</sup> (COPDd).

#### 1.2.14.3 Bêta-agonistes longue durée + anticholinergiques courte durée

- La combinaison d'un bêta-agoniste à longue durée et de l'ipratropium réduit les exacerbations plus que chacun des produits pris à part (ATS/ERS). Ajouter l'ipratropium au salmeterol ne permet par contre pas de mieux contrôler les symptômes. (COPDd) <sup>191</sup>
- La combinaison de formoterol de de bromide d'ipratropium par contre à une influence bénéfique sur les scores des symptômes (COPDd) <sup>67</sup>
- L'OMS fait une évaluation systématique des combinaisons à l'aide de différents points de mesure:
  - **Symptômes** (Niveau 1): Il y a une différence significative pour les périodes de dyspnée (=TDI) en moins besoin de médication d'appoint lors de la thérapie combinée par rapport au salmeterol en monothérapie. Les données rassemblées pour le score sur les symptômes ne montre par contre pas de différence significative (A1) <sup>56</sup>
  - **Fonction respiratoire:** (Niveau 2) La combinaison de salmeterol et d'ipratropium donne une dilatation des bronches significativement plus grande que chacun des deux produits à part. Le CVF et le MEF 25-75% est significativement plus grand avec la combinaison. (A2 et B d'après les références) <sup>14,113,192</sup> (Niveau 1) La combinaison d'ipratropium et de bêta-agonistes à longue durée a un effet petit mais significatif sur la fonction pulmonaire comparé à la monothérapie. (A1) <sup>56</sup>
  - **Exacerbations** (Niveau 1) Une thérapie combinée permet de réduire les exacerbations (en comparaison avec une monothérapie de salbutamol ou metaproterenol, mais pas en comparaison avec une monothérapie d'ipratropium). (A1 ou A2 suivant les références) <sup>198,199</sup>. (Niveau 2) Ajouter un bêta-2-agoniste à de l'ipratropium n'a plus de valeur ajoutée par rapport à l'ipratropium seul après 24 heures en ce qui concerne les symptômes, la qualité de vie, la fonction pulmonaire et le nombre d'exacerbation. (A2) <sup>198</sup>. (Niveau 1) Il n'y a pas de différence significative entre les traitement qui combinent un bêta-agoniste à

courte et à longue durée, et un traitement avec uniquement un bêta-agoniste à longue durée. (A1) <sup>56</sup>

- **Qualité de vie** (Niveau 1) Les patients sous combithérapie avaient de meilleurs scores sur le “Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)” et le “St George Respiratory Questionnaire (SGRQ)”. Il y avait aussi plus de patients dans ce groupe chez qui on put noter une amélioration clinique relevante. (A1) <sup>56</sup>

#### 1.2.14.4 Bêta-agonistes longue durée et théophylline

- La combinaison donne visiblement un plus grande amélioration de la spirométrie que chaque produit seul (ATS/ERS) <sup>106</sup>
- Les anticholinergiques + théophylline peuvent être utiles quand une monothérapie ne donne pas suffisamment de résultat (NICE 2010: degré de recommandation D).

#### 1.2.14.5 Bêta-agonistes longue durée et corticoïdes inhalés

- Cette combinaison dans un seul inhalateur semble être une solution plus simple d'administrer le traitement (ATS/ERS) <sup>61,113,192</sup>.
- Les résultats initiaux de différentes études semblent démontrer un effet supplémentaire sur la fonction pulmonaire et une diminution des symptômes lors de l'administration d'une combithérapie par rapport à une thérapie avec les composants à part. <sup>61,112,113,192,195</sup> (AST/ERS; GOLD: degré d'évidence A). Les différences trouvées sont parfois ou et parfois non significatives comparées aux composants à part. (OMS: A1) <sup>124, 200-202</sup>. Il y a une réduction significative du nombre d'exacerbations par rapport à un corticoïde inhalé ou un bêta-agoniste longue durée. (OMS: A1) <sup>124,200</sup>. La différence mesurée entre une combinaison avec un bêta-agoniste longue durée et une monothérapie avec un corticoïde inhalé ou un bêta-agoniste longue durée, dépend du point de mesure employé (par exemple, la différence entre le nombre d'exacerbation est significatif mais pas la différence entre le nombre de personnes avec minimum une exacerbation). (OMS: A1) <sup>124,200,53</sup>
- Lors de la comparaison de la combithérapie face à un placebo ou un corticoïde inhalé en monothérapie il y avait une différence dans la mortalité cliniquement peu relevante de 1 à 2%. (A1) <sup>53</sup>
- 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 (< 60 % pour la combinaison almeterol + fluticasone), ou donc la combinaison est clairement supérieure à une monothérapie (ATS/ERS; NICE 2010). D'après la COPDd il n'y a pas d'évidence disponible sur les autres avantages de telles combinaisons (les études consultées par la COPDd se contredisent) <sup>124</sup>.

D'après le SPLF la qualité de vie augmente également (degré d'évidence G2+) <sup>55,61,112,113,192,195</sup>. D'après cette même source la combinaison salmeterol + fluticasone réduit le déclin du VEMS pendant 3 ans comparé à une monothérapie (SPLF: degré d'évidence faible)<sup>7</sup>.

- Une étude prospective à large échelle ne put démontrer d'effet statistiquement significatif sur la mortalité, bien que chez les patients avec un VEMS de moins de 60% de la valeur prédite, les bêta-agonistes et corticoïdes inhalés (seul ou en combinaison), ralentissaient la vitesse à laquelle la fonction pulmonaire se dégradait (GOLD; SPLF) <sup>7,55</sup>
- L'OMS part du principe qu'il est rationnel de prescrire une combinaison de thérapie d'inhalation (corticoïde et bêta-agoniste) aux patients en stade GOLD II et IV qui ont eu au moins deux exacerbations l'année passée, et qui perdent en qualité de vie, lorsqu'il a été démontré qu'un bronchodilatateur ou un corticoïde inhalé seul ne donnait pas suffisamment d'amélioration.
- Une combithérapie augmente le risque de pneumonie (GOLD; SPLF) <sup>196</sup>

#### *1.2.14.6 Bêta-agonistes 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).

#### *1.2.14.7 Bêta-agoniste longue durée + corticoïde inhalés + anticholinergiques longue durée*

Ajouter la combinaison de bêta-agoniste longue durée + corticoïde inhalé au tiotropium donne des avantages supplémentaires. Le nombre d'exacerbations ne diminue pas sous thérapie 'triple'. Par contre, les patients rapportaient une meilleure qualité de vie et leurs VEMS étaient plus hautes par rapport à la monothérapie avec tiotropium. Il y avait aussi moins d'hospitalisations. (GOLD; NICE 2010: degré de recommandation D). <sup>197</sup>

### **Conclusion**

En ce qui concerne la combithérapie, les directives GOLD sont respectées. Une association de médicaments bronchodilatateurs est préférée. L'avantage d'un corticoïde inhalé n'est pas clair.
--

*Dans quelle mesure la littérature récente apporte des éléments nouveaux?*

Tashkin (2011)<sup>241</sup>

L'association formoterol / tiotropium augmente significativement la fonction respiratoire par rapport au tiotropium seule, bien qu'il y a des différences dans les sous-groupes (niveau de preuve bas).

**Type:** post hoc analysis

**Patients:** 255 patients BPCO modérée à sévère.

**Intervention:** formoterol + tiotropium versus tiotropium seule pendant 12 weken.

**Critère primaire:** VEMS.

Van Noord (2010)<sup>242</sup>

L'association tiotropium / salmeterol ajoutée à une thérapie existante améliore significativement l'obstruction des voies respiratoires et la dyspnée. L'utilisation de médication de recours diminue également. Ces résultats semblent logique, mais les patients pouvaient utiliser des corticoïdes oraux (variables doses), ce qui a pu influencer les résultats (niveau de preuve modéré).

**Type:** double aveugle, randomisée, croisée.

**Patients:** BPCO avec VEMS  $\leq$  60

**Intervention:** association salmeterol + tiotropium versus salmeterol et tiotropium seule, pendant 6 semaines.

**Critère primaire:** spirometrie (VEMS et CVF).

Welsh (2011)<sup>243</sup>

Les auteurs comparent les corticoïdes inhalés associés aux beta-2-agonistes avec tiotropium sur des critères différents (niveau de preuve très bas).

Wang (2010)<sup>244</sup>

Les auteurs comparent l'association tiotropium / formoterol au tiotropium en monothérapie sur des critères différents (niveau de preuve bas).

Mills (2011)<sup>245</sup>

Les auteurs utilisent des techniques de méta-analyse pour démontrer l'avantage des associations, avantage qui dépend des médicaments utilisés (niveau de preuve modéré).

Cazzola (2011)<sup>246</sup>

L'étude confirme le délai court de l'activité de formoterol en association avec un corticoïde inhalé. Les deux formes d'administration de l'association (dont un turbobhaler) donnent des effets

équivalents et supérieurs au formoterol seule. Un délai court est avantageux pour les patients BPCO, plus particulièrement pour ceux qui souffrent de symptômes nocturnes ou matinaux causés par des bronchospasmes réversibles (niveau de preuve bas).

**Type:** double aveugle, double dummy, randomisée, croisée.

**Patients:** 28 (fumeurs ou ex-fumeurs).

**Intervention:** formoterol/beclométhasone (12/200 µg) versus formoterol/budesonide (9/320 µg) versus formoterol (9 µg) seul avec une journée de transition.

**Critère primaire:** VEMS, moments différents après dosage.

Singh (2008)<sup>247</sup>

La conduction spécifique des voies respiratoires, mesurée pendant 4 heures était supérieure après 14 jours de thérapie 'triple' (salmeterol/fluticasone + tiotropium) par rapport au salmeterol/fluticasone ou tiotropium seule. Le VEMS au jour 14 était aussi supérieure avec la thérapie 'triple' par rapport aux deux autres traitements. La thérapie 'triple' améliorait aussi significativement la capacité inspiratoire, toujours par rapport aux autres traitements (niveau de preuve bas).

**Type:** double aveugle, double dummy, croisée, randomisée.

**Patients:** 41 avec VEMS entre 30 et 75% de la valeur prévue.

**Intervention:** salmeterol/fluticasone et tiotropium, associés ou pas, pendant 14 jours avec période de transition de 14 jours.

**Critère primaire:** conductance des voies respiratoires (sGaw surface sous la courbe pendant 0-4 uur).

Karner (2011)<sup>248</sup>

Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet thérapeutique et les risques éventuels d'un traitement à long terme avec tiotropium et beta-2-agonist à longue durée d'action + corticoïde inhalé. Le nombre restreint de patients et l'hétérogénéité des études ne permettait pas d'extrapoler les conclusions (niveau de preuve bas).

**Type:** review de 3 ERCs.

**Patients:** > 1000, pas de stade spécifiés.

**Intervention:** tiotropium versus association corticoïde inhalé / beta-2-agonistes par rapport aux 2 traitements associés.

**Critères primaires:** mortalité, exacerbations et hospitalisations.

Worth (2010)<sup>252</sup>

Un traitement avec budesonide/formoterol pendant une semaine suffit pour améliorer plus fort l'exercice à l'effort (bicyclette) par rapport formoterol ou placebo, 1 et 6 heures après inhalation.

L'association diminuait l'hyperinflation dynamique par rapport au formoterol ou placebo après 1 heure. Ces données suggèrent une tolérance à l'exercice plus forte avec l'association (niveau de preuve bas).

**Type:** double aveugle, multicentrique, randomisée, croisée.

**Patients:** 111 avec VEMS < 50% ; ipratropium comme médication d'entretien.

**Intervention:** formoterol, association budesonide/formoterol ou placebo.

**Critère primaire:** tolérance à l'exercice.

Jenkins (2009)<sup>253</sup>

Un traitement salmeterol/fluticasone diminue la mortalité par rapport aux monothérapies ou placebo chez des patients BPCO stade GOLD-II, mais ne pas pour des patients GOLD-III et -IV (niveau de preuve haut).

**Type:** double aveugle, randomisée

**Patients:** > 6000, GOLD stade II, III en IV.

**Intervention:** salmeterol, fluticasone, association ou placebo.

**Critère primaire:** mortalité sur 3 ans.

Halpin (2011)<sup>254</sup>

La comparaison Indirecte entre les associations budesonide/formoterol en salmeterol/fluticasone suggère moins de pneumonies avec la première association (niveau de preuve bas).

**Type:** review systématique et analyse indirecte corrigée.

**Patients:** patients de 12 ERCs.

**Intervention:** salmeterol + fluticasone versus formoterol + budesonide

**Critère primaire:** complications liées aux pneumonies.

Rodrigo (2008)<sup>11 255</sup>

L'avantage de l'association beta-2-agonistes à longue durée d'action / corticoïdes inhalés par rapport aux beta-2-agonistes à long durée en monothérapie n'était pas pertinent (cf. des critères d'amélioration thérapeutique pertinent). Il y avait des effets secondaires important (niveau de preuve modéré).

**Type:** review systematique.

**Patients:** > 12400 BPCO stable.

**Intervention:** beta-2-agonistes à longue durée d'action sans ou avec corticoïdes inhalés.

**Critères primaires:** exacerbations et mortalité.

---

<sup>11</sup>Cited in Singh(54) & Kliber(19) and commented on by Frith(55)



Puhan (2009) <sup>258</sup>

Il n'y a pas de choix préféré pour une certaine monothérapie à une autre afin de diminuer le nombre d'exacerbations. Des corticoïdes inhalés diminuent le nombre d'exacerbations seulement si les patients ont un VEMS  $\leq$  40% (niveau de preuve modéré).

**Type:** review systématique.

**Patients:** > 26700 BPCO stable.

**Intervention:** beta-2-agonistes à longue durée d'action ou tiotropium

**Critère primaire:** exacerbations

Calverley (2010) <sup>259</sup>

Les auteurs analysent les effets de l'association budesonide / formoterol versus formoterol en monothérapie sur les fonctions respiratoires. Les associations avaient un effet plus prononcé que la monothérapie. Le nombre d'exacerbations n'était pas différent entre les groupes (niveau de preuve modéré).

**Type:** double aveugle, double dummy, randomisée, placebo.

**Patients:** > 700 patientes BPCO stable.

**Intervention:** budesonide+ formoterol versus beclométhasone + formoterol versus formoterol.

**Critères primaires:** fonction pulmonaire (VEMS) et exacerbations.

Baker (2009) <sup>274</sup>

Les corticoïdes inhalés associés aux beta-2-agonistes ont un effet thérapeutique supérieur. Quand tiotropium en monothérapie est comparé aux beta-2-agonistes à longue durée d'action, moins de patients quittent l'étude sous tiotropium que sous les beta-2-agonistes (niveau de preuve très bas).

**Type:** meta-analyse comparant des traitements différents.

**Patients:** > 31000.

**Intervention:** bronchodilatateurs à longue durée d'action, avec ou sans corticoïdes inhalés.

**Critères primaires:** exacerbations, mortalité et sortie d'étude.

Gaebel (2011) <sup>275</sup>

La 'triple' thérapie (anticholinergiques + beta-2-agonistes à longue durée d'action / corticoïdes inhalés) prévient mieux l'hospitalisation et les exacerbations que tiotropium en monothérapie. Le niveau de preuve est insuffisant pour préférer la 'triple' thérapie à une association de bronchodilatateurs à longue durée d'action (niveau de preuve très bas)

**Type:** review de 4 études.

**Patients:** BPCO modérée à sévère.

**Intervention:** triple thérapie, association aux bronchodilatateurs à longue durée d'action ou tiotropium seul.

**Critères primaires:** hospitalisations, exacerbations, fonctions respiratoire, qualité de vie.

Mansori (2010) <sup>276</sup>

Les patients BPCO avec VEMS < 65% et une capacité vitale forcée (CVF) < 70% des valeurs prédites profitent plus de l'association salmeterol + fluticasone que de salmeterol en monothérapie. Les paramètres respiratoires étaient suivis comme critère (niveau de preuve bas).

**Type:** double aveugle, randomisée.

**Patients:** 40 avec VEMS  $\leq$  65%, déjà traités à la théophylline et ipratropium.

**Intervention:** salmeterol versus l'association salmeterol + fluticasone.

**Critère primaire:** VEMS, CVF en débit expiratoire maximal.

## Conclusion

### *Associations en général*

Les études dans lesquelles on compare des associations aux bronchodilatateurs seuls donnent des niveaux de preuve très bas à modéré.

Une association d'un bronchodilatateur à un corticoïde inhalé améliore les paramètres respiratoires. L'effet 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. C'est peut-être la raison pour laquelle certains auteurs ne voient pas d'effet et rapportent surtout sur les effets secondaires.

### *Associations spécifiques*

- Formoterol + budesonide diminue mieux les exacerbations que salmeterol + fluticasone.
- Salmeterol + fluticasone diminue la mortalité.
- Formoterol + budesonide augmente la tolérance à l'effort plus que budesonide seule. Formoterol associé à un corticoïde inhalé donne plus vite un effet .
- Quand il est associé au tiotropium, leformoterol améliore les paramètres respiratoires.
- Deux bronchodilatateurs (un des deux = tiotropium) associés aux corticoïdes inhalés diminuent plus le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations que les bronchodilatateurs seuls.
- Tiotropium + salmeterol ajouté à une thérapie existante diminue l'utilisation de médication de recours.

### 1.3 Instruments auxiliaires

- L'instruction correcte du patient est nécessaire afin d'assurer une bonne pénétration [183](#) Il faut faire ceci en accord avec le patient, et un contrôle régulier est nécessaire (GOLD).
- L'efficacité se mesure sur base des symptômes (GOLD).

*Dans quelle mesure la littérature récente apporte-t-elle des éléments nouveaux?*

Ram (2011) <sup>264</sup>

L'inhalateur Respimat (pas disponible sur le marché Belge est comparable avec les autres inhalateurs (**lage** graad van evidentie).

#### 1.3.1 Nébulisateurs

##### NICE (2004)

- Les nébulisateurs sont recommandés chez les patients avec des problèmes respiratoires gênants, 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 *European Committee for Standardisation*, CEN).

#### 1.3.2 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 faire recours à une autre façon d'administrer le médicament (NICE 2004).

### **1.3.3 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 minimale;
  - 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 nettoyé 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.

Les directives les plus récentes sont celles du European Respiratory Society (ERS) et de l'International Society for Aerosols in Medicine (ISAM).

#### **Conclusion**

Les directives ne donnent pas de recommandations A pour les instruments auxiliaires. Une instruction correcte et régulière est nécessaire.
--

## 2. Quelle est le rôle de la réhabilitation pulmonaire dans la gestion de la BPCO?

### **Definition**

Comme mentionné dans la partie I, on entend sous réhabilitation pulmonaire (RP) la définition de l'ATS. ATS décrit PR 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 (BTS guideline, p. i 12). D'autres organisations (SPLF, NICE) donnent une définition pareille. OMS parle de 'révalidation pulmonaire'.

### **But**

La réhabilitation pulmonaire (RP) 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 (i inclus les épisodes dépressives), l'atrophie musculaire et la perte de poids. 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).

### **Contenu**

Selon les directives SPLF la RP contient idéalement: (1) des activités physiques; (2) physiothérapie respiratoire; (3) l'éducation thérapeutique personnalisée; (4) support du sevrage tabagique ; (5) avis nutritionnel et (6) assistance psychosociale. ATS/ERS y ajoute (7) l'évaluation des résultats et (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).

Ce rapport contient des recommandations sur les activités physiques, l'avis nutritionnel / diététique et les interventions psychosociales. Pour le sevrage tabagique le lecteur est renvoyé au chapitre III.

### **Indications**

Selon BTS/ACPRC et GOLD la RP 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 RP 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+). 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 RP que les non-fumeurs (GOLD, niveau de preuve B).

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 RP en posant des questions spécifiques, par exemple le score MRC-dyspnee (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 RP (OMS, niveau 4, niveau de preuve D).

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 RP (SPLF, niveau de recommandation G2+; GOLD).

Afin d'augmenter l'adhérence thérapeutique NICE recommande d'offrir les activités RP aux heures propres aux horaires des patients, dans des lieux facilement accessibles aux patients ayants des limitations (NICE, niveau de recommandation D). L'OMS mentionne qu'un traitement RP dans un environnement médicale convient s'il n'est pas faisible dans le secteur publique ou privé ou s'il ne peut être achevé dans cet environnement (OMS). Un délai trop long doit être évité (NICE, niveau de recommandation D).

Les patients doivent être informés sur les avantages de la RP et l'engagement nécessaire pour obtenir des résultats (NICE, niveau de recommandation D).

### ***Niveau de preuve***

Dans les directives on réfère aux études sur lesquels les recommandations concernant la réhabilitation pulmonaire se basent. Nous y avons ajouté quelques études et reviews sur l'effectivité de la RP. Ci-dessus un aperçu de l'évidence.

- PR diminue la dyspnée (ATS/ERS; NICE IV Ia; OMS, niveau 1; GOLD, niveau de preuve A).
- Dans une étude randomisée contrôlée (ERC) récente (Bianchi, 2011) (4) <sup>277</sup> on a démontré que par un programme court de RP (4 semaines) on est capable d'influencer l'intensité de la dyspnée, mais pas la sévérité (jugement qualitatif par les patients).
- RR améliore significativement la tolérance à l'effort maximale (ATS/ERS; NICE, Ia; OMS, niveau 1; GOLD, niveau de preuve A).

- RR 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 un review comparant des programmes de réhabilitation respiratoire ambulatoires au soin normal (Vieira, 2010) (5)<sup>278</sup>. Un autre review (Moullec, 2011) (6)<sup>279</sup> conclut que la RP augmente la qualité de vie, mais il n'est pas clair comment ça se fait et quelles composantes de la RP ont la plus-value maximale. Une étude montrait qu'un programme intensif de RP (3 semaines) améliore la tolérance à l'exercice, la dyspnée et la qualité de vie, tant que chez les hommes que chez les femmes. Les effets étaient comparables entre les patients avec BPCO légère et plus sévère (van Leupoldt, 2008) (7)<sup>280</sup>.
- 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) (8)<sup>281</sup>.
- Avec la RP la mortalité diminue (GOLD, niveau de preuve B)
- RP n'a pas d'effet sur la progression de la BPCO mesurée avec le VEMS, mais est bien effectif quand on interprète progression d'une manière plus large (en incluant les symptômes, la tolérance à l'exercice, la situation de santé) (ATS/ERS).
- Une étude a démontré (Stav, 2009) (9)<sup>282</sup> 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 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).
- 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 médicamenteux (niveau 1).
- Dans un review systématique (Beauchamp, 2011) (10)<sup>283</sup> on a étudié l'effet de la durée de la RP sur plusieurs critères thérapeutiques. Plus que le programme était étendu (= durée), plus que 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 une étude (ERC) longitudinale (Spencer, 2010) <sup>284</sup> chez des patients avec BPCO modérée qui suivaient un programme de RP 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 faisaient encore des exercices hebdomadaires supervisés ou des exercices à la maison (11).
  - Une étude d'observation chez des patients plus âgés (Di Meo, 2008) (12) <sup>285</sup> 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.

## 2.1 Physiothérapie

Le 'British Thoracic Society Physiotherapy Guideline Group' a publié en 2009 des directives de physiothérapie pour des patients adultes souffrants de pathologies respiratoires. Une partie de ces directives 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 repris 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 adapté 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 stage (SPLF, OMS).



- Si on a obtenu un effet maximal on peut baisser la fréquence (2x par semaine) afin de maintenir le niveau atteint ; l'intensité doit être maintenue (OMS).
- La durée du programme dépend des critères 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 en 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 risquant, on peut mettre en place un entraînement à faible intensité de longue durée ; on peut éventuellement considérer des exercices intermittants 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 du dyspnée et de l'effort (score Borg de 5/10 ; OMS). L'entraînement en résistance des muscles des jambes peut être considérée 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 impossible 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 suite:

- Le réentraînement d'effort isolé, comme complément sur le traitement de base (médicamenteux), mène chez des patients BPCO plus âgés (âge moyen 65 ans) stade GOLD III (VEMS 1.06 l, 44% prévu):
  - o A une amélioration de la tolérance d'effort (OMS, niveau 1)
  - o Probablement à une diminution de la dyspnée (OMS, niveau 2)
  - o 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 prononcées 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 sévère (GOLD III) ne sont en général pas capable 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 dyspnée est un indicateur utile pour déterminer l'intensité des programmes (OMS, niveau 1)
- 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 d'exercice 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 ( $\pm$  GOLD III):
  - o A une amélioration de la tolérance d'effort (OMS, niveau 2)
  - o A une diminution de la dyspnée (OMS, niveau 2)
  - o 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 à la 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 de 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'exercice (OMS, niveau 2)

Les directives BTS contiennent sauf que des précisions explicites sur la RP une série de recommandations par rapport à la position, des aides de marche, des techniques de respiration, mesures en cas d'anxiété et panique, des exercices pratiques, entraînement des muscles respiratoires, des techniques pour libérer les voies respiratoires et entraînement de la musculature pelvienne. Une partie des recommandations est repris dans d'autres directives (SPLF, NICE, OMS, GOLD), si oui ou non sous la section 'réhabilitation pulmonaire'.

### 2.1.1 Position

- Il faut adviser de fixer passivement la zone épaulière afin d'augmenter l'efficacité des muscles respiratoires et d'améliorer le manque d'haleine (BTS/ACPRC, niveau d'évidence 4, niveau de recommandation D)
- Il faut vérifier l'influence de se pencher en avance, assis, sur le manque d'haleine (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation C)
- Si se pencher assis a un effet positif il faut un avis sur le positionnement penchant lorsque debout ou couché (BTS/ACPRC, niveau de preuve 4, niveau de recommandation D)

### 2.1.2 Moyens auxiliaires pour la marche

- Il faut explorer l'efficacité d'un (gutter) rollator chez des patients qui souffrent de dyspnée (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1+, niveau de recommandation B). Selon GOLD un rollator augmente la distance à marche et réduit la dyspnée chez les patients souffrant de BPCO sévère (GOLD, niveau de preuve C).
- En plus il y a des techniques pour sauver de l'énergie afin d'éviter des épisodes de dyspnée pendant les activités journalières (BTS/ACPRC, niveau de preuve 4, niveau de recommandation D)

### 2.1.3 Techniques de respiration

- Il faut apprendre de contrôler la respiration au repos pour voir si cela aide à alléger la dyspnée (BTS/ACPRC, niveau de preuve 4, niveau de recommandation D)
- Il faut apprendre des techniques d'expiration ('pursed lip breathing') afin de diminuer la fréquence de respiration et de supporter la réconvalescence (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation C). Selon OMS cette technique aide les patients avec emphysème (avec perte de la force de retraction élastique et le collaps trachiobronchiale) (OMS, niveau 2-4, niveau de preuve B-D)
- On peut considérer d'apprendre aux patients avec BPCO (sévere) (GOLD III-IV) l'expiration active et la technique 'pursed lip breathing', tant qu'en état de repos qu'en cas d'effort (OMS, niveau 3-4, niveau de preuve B-D).
- La dyspnée peut être diminuée en utilisant la stratégie 'blow as you go!' (BTS/ACPRC, niveau de preuve 4, niveau de recommandation D; OMS, niveau 4, niveau de preuve D)
- La détente et la respiration plus lente et plus profonde peut être une stratégie pour faciliter une ventilation plus effective (BTS/ACPRC, niveau de preuve 3, niveau de recommandation D; OMS, niveau 3, niveau de preuve C)

- La respiration structurée ou 'paced breathing' est une technique pour contrôler la respiration et éviter la dyspnée en cas d'effort (BTS/ACPRC, niveau de preuve 4, niveau de recommandation D)
- L'utilisation du diaphragme pendant la respiration ne doit pas être appris à toute personne avec BPCO sévère (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation C; OMS, niveau 3, niveau de preuve BC)
- Incorporer l'entraînement 'feedback' n'est pas indiqué chez des patients BPCO (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation C)

#### *2.1.4 Traitement de l'anxiété et de la panique*

- Il faut apprendre aux patients des positions et des techniques de respiration et de relaxation afin de savoir manier l'angoisse et la panique (BTS/ACPRC, niveau de preuve 4, niveau de recommandation D).
- OMS recommande des exercices de relaxation pour les patients anxieux, bien qu'à ce moment il y a peu de données sur l'effectivité (OMS, niveau 1, niveau de preuve A1)

#### *2.1.5 Exercices pratiques*

- Pour le contrôle de la tolérance à l'exercice en utilisant un teste pratique (en relation à la prescription des exercices ou de l'oxygène) il faut réaliser le nombre de promenades pratiques recommandé (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation C)

#### *2.1.6 Entraînement des muscles respiratoires et du plancher pelvien*

- Il faut considérer d'ajouter des exercices pour entraîner les muscles d'inspiration au schéma existant quand on a des doutes sur la performance de ces muscles (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1++, niveau de recommandation A; SPLF, niveau de recommandation G1+)
- Il faut considérer des exercices à l'entraînement des muscles inspiratoires pour renforcer les muscles respiratoires et/ou pour augmenter l'endurance (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1+, niveau de recommandation A; OMS, niveau 1, niveau de preuve A1)
- Il faut considérer la continuation du programme d'entraînement des muscles d'inspiration (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation D)
- Il est proposé de réaliser un entraînement contre résistance à au moins 30 % de la pression inspiratoire maximale et d'utiliser les systèmes de type « à seuil » (SPLF, niveau de recommandation G2+).

- L'exercice de résistance expiratoire pendant 3 mois donne une amélioration de la capacité expiratoire et de la tolérance à l'effort chez des patients BPCO sévère (GOLD III) (OMS, niveau 3, niveau de preuve B)
- Les instruments auxiliaires qui permettent un contrôle des caractéristiques respiratoires et du débit doivent être préférés aux instruments qui n'ont pas ces fonctionnalités (BTS/ACPRC, niveau de preuve 2+, niveau de recommandation D)

#### *2.1.7 Techniques pour libérer les voies respiratoires*

- Il est recommandé d'apprendre et d'utiliser des techniques pour moduler le flux expiratoire pour tout patient BPCO (SPLF, niveau de recommandation G1+). Selon OMS ces techniques sont surtout indiquées chez des patients qui ont un problème de clairance du mucus, qui ont une expectoration insuffisante ou n'ont pas la technique appropriée.
- Il faut considérer l'introduction du cycle actif de techniques respiratoires (y inclus la technique d'expiration forcée), technique de drainage autogène et la pression positive oscillante expiratoire chez des patients BPCO stable qui ont besoin d'une technique pour faciliter l'évacuation des sécrétions (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1+, niveau de recommandation C). Selon OMS le physiothérapeute doit faire le choix entre des interventions diverses, adaptées aux problèmes individuelles du patient (OMS). Les patients doivent apprendre à utiliser ces techniques d'une façon autonome (OMS)
- Drainage par position peut précéder ou aller ensemble avec d'autres interventions, par exemple la technique d'expiration forcée chez des patients produisant beaucoup de mucus (OMS, niveau 4, niveau de preuve D). BTS recommande cette technique seulement quand elle aide à libérer les voies respiratoires sans effets désavantageux (BTS/ACPRC, niveau de preuve 1+, niveau de recommandation D)
- En cas de mucus excessif, on peut stimuler les patients d'être physiquement actif à part d'autres interventions éventuelles (OMS, niveau 3, niveau de preuve B)
- Il n'est pas recommandé d'utiliser les percussions internes ou externes, manuelles ou mécaniques, des vibrations, des oscillations ou des techniques d'hyperinflations (SPLF, niveau de preuve G1-; OMS, niveau 4, niveau de preuve D)
- Assistance manuelle du thorax pendant la toux peut être essayée chez des patients BPCO souffrant d'une faiblesse musculaire expiratoire (OMS)

#### *2.1.8 Entraînement de la musculature pelvienne*

- En cas de BPCO des plaintes d'incontinence seront investiguées (BTS/ACPRC, niveau de preuve 3, niveau de recommandation D)
- Tous les patients avec un toux chronique seront instruits sur la façon d'augmenter la tension de la musculature pelvienne avant une expiration forcée ou la toux,

- indépendamment de l'incontinence (BTS/ACPRC, niveau de preuve 3, niveau de recommandation D)
- En cas de problèmes d'incontinence le patient sera renvoyé à un physiothérapeute spécialisé (BTS/ACPRC, niveau de preuve 3, niveau de recommandation D)

## **2.2 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). 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 sévrage tabagique (GOLD, niveau A; voir partie 3). L'éducation améliore aussi la réponse sur les exacerbations (GOLD, niveau A). 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).

Selon OMS et GOLD un programme éducatif doit se focaliser sur les principes suivants: passer 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 sévrage 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 claire que l'OMS et GOLD comprennent dans l'éducation et l'autogestion plutôt l'entier de la réhabilitation que l'éducation seule.

Il y a différentes formes d'éducation: passant d'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). SPLF y ajoute la sexualité; selon GOLD il faut aussi envisager les mesures palliatives.
- 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).

### **2.3 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'anxiété, 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 de la diagnose 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 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 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 cours de 6 mois ou > 5% après 1 mois (après exclusion d'autres causes), aussi 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 prise 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> percentiel) (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)



- Une intervention diététique isolée auprès de patients souffrants de BPCO sévère ou très sévère (GOLD III-IV) et un état nutritionnel déficient n'a pas d'effet sur le poids, le VEMS, la capacité des muscles respiratoires (entre autre la pression maximale inspiratoire buccale), la tolérance d'effort (marche 6 min), ou la qualité de vie (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ) (OMS, niveau 1, A1)
- L'évaluation d'une intervention diététique doit prendre en considération des aspects importants comme l'évolution du poids, la composition changeante du corps, la prise de nourriture et le schéma nutritionnel, la capacité musculaire, les plaintes et l'évolution de la maladie (OMS, niveau 2, evidentiegraad B)
- 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 (RP) en général*

Selon la plupart des directives les éléments de la RP sont : (1) des activités physiques; (2) physiothérapie respiratoire; (3) l'éducation thérapeutique personnalisée; (4) support du sevrage tabagique ; (5) avis nutritionnel ; (6) assistance psychosiale.

Certaines directives (e.a. GOLD) recommandent 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 PR 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.

*Quelles sont les formes de RP, avec quels résultats?*

- La physiothérapie se concentre sur l'entraînement des membres inférieurs et supérieurs. L'entraînement se fait sur une intensité de 50 à 80% de la capacité maximale aérobie. Quand le patient ne supporte pas cet entraînement très intensif, on considère des exercices intermittents ou d'endurance. Le programme dure au moins 6 semaines et est maintenu jusque pendant 18 mois. Le but est d'augmenter la capacité respiratoire et la qualité de vie. On fait recours aux techniques ou moyens physiothérapeutiques suivants : position, moyens auxiliaires pour la marche, techniques de respiration, traitement de l'anxiété et de la panique, entraînement des muscles respiratoires et du plancher pelvien et des techniques pour libérer les voies respiratoires.
- Education pour encadrer les techniques apprises. Il est recommandé de définir les besoins éducatifs personnels.
- Les interventions psychosociales et comportementales s'adressent au patient et à la façon dont il utilise son entourage social.
- Les avis nutritionnels doivent remédier aux états nutritionnels en déclin. On se base sur le BMI: un BMI trop bas (< 21) aussi bien qu'un BMI trop haut (> 30) nécessite à une intervention spécifique. Les avis nutritionnels doivent être considérés dans un programme plus étendu de RP (voir plus haut).

---

### 3. Quelle est la place des vaccinations dans le traitement de BPCO ?

---

#### 3.1 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 et al, 1999<sup>286</sup> ; Nichol et al, 1999<sup>287</sup> ; Wongsurakiat et al, 2003<sup>288</sup> ; Wongsurakiat et al, 2004<sup>289</sup> ) (ATS/ERS; GOLD, niveau de preuve 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 et al, 1995<sup>290</sup> ; Nichol et al, 1988<sup>291</sup> ; Poole et al, 2000<sup>292</sup> ) (OMS, niveau 1, A1 et B).

Dans une étude auprès de 87 patients BPCO le nombre de visites et d'hospitalisations était évalué (Menon et al, 2008)<sup>262</sup>. L'incidence des infections respiratoires aiguës baissait de 28,6/100 années-patient pendant l'année précédente jusqu'à 9,7/100 après vaccination ( $p=0.005$ ). Cette baisse était la plus prononcée dans le groupe souffrant de BPCO sévère (33.14/100 années-patient versus 8.42/100 années-patient). Le nombre de visites à la maison et le nombre d'hospitalisations diminuait pour le groupe entier de respectivement 8 et 14 à 4 et 4. Efficacité globale de la vaccination était estimée à 67%.

#### 3.2 Pneumocoques

Dans la plupart des directives la vaccination contre les pneumocoques est recommandée (ATS/ERS; BAPCOC; 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 et al, 2007<sup>293</sup> ; Nichol et al, 1999<sup>294</sup> ) (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 VEMF1 de < 40% (Alfageme et al, 2006<sup>295</sup> ) (GOLD, évidence B).

Dans la directive Hollandaise on renvoie au review systématique de 2002 (Watson et al,<sup>296</sup> ) qui montre qu'une vaccination aux 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, bewijskracht A1).

La recherche de la littérature a relevé un review systématique de 2010 (Walters et al, 2010)<sup>261</sup>, dans lequel l'efficacité d'un vaccin pneumococcique a été testé sur la prévention des infections au pneumocoques. Dans ce review les résultats de 7 études RCT ont été discutés. En général la chance de rattraper 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 aigue. 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.

Gezien het slechts ging om 7 RCT's met in totaal 1709 deelnemers, zijn de auteurs van de review voorzichtig in het formuleren van conclusies, en bevelen ze grotere RCT's aan om de mogelijke effectiviteit van pneumokokkenvaccinatie, zoals die gesuggereerd wordt in longitudinale studies, aan te tonen<sup>12</sup>. In voetnoot wordt een expert opinie weergegeven.

### 3.3 Autres vaccins

On a trouvé une étude RCT dans laquelle l'effet d'un vaccin oral *Haemophilus influenza* a été analysé auprès de 38 patients avec COPD (Tandon et al, 2010)<sup>263</sup>. 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 avec 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 avec 90% (p=0.04).

---

<sup>12</sup> A mon avis, avec la vaccination pneumococcique on doit espérer à un effet positif sur une maladie systémique, et pas nécessairement sur à influencer les exacerbations ou les incidences de pneumonie. Une raison suffisante donc pour se faire vacciner, par la mortalité importante lors d'une pneumonie pneumococcique avec sepsis (opinion d'expert).

## Références chapitre 2

1. 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 16 1994;272(19):1497-1505.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1996;153(3):967-975.
10. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 1999;160(2):542-549.
11. 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.
12. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest*. Apr 1999;115(4):957-965.
13. 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.
14. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest*. May 1994;105(5):1411-1419.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax*. Sep 1993;48(9):882-885.
19. Wilson SR, Amoroso P, Moxham J, Ponte J. Modification of the thermogenic effect of acutely inhaled salbutamol by chronic inhalation in normal subjects. *Thorax*. Sep 1993;48(9):886-889.
20. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1999;160(3):1028-1030.
21. On LS, Boonyongsunchai P, Webb S, Davies L, Calverley PM, Costello RW. Function of pulmonary neuronal M(2) muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. May 2001;163(6):1320-1325.
22. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):63S-66S.
23. 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.
24. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest*. Oct 1990;98(4):835-839.
25. 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.
26. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. A 90-day multi-center study. *Am J Med*. Nov 14 1986;81(5A):81-90.
27. 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.
28. Calverley PM. The future for tiotropium. *Chest*. Feb 2000;117(2 Suppl):67S-69S.
29. 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.
30. 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.
31. O'Donnell DE, Sciurba 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.
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.
33. 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.
34. Celli BR, Rassulo J, Make BJ. Dyssynchronous breathing during arm but not leg exercise in patients with chronic airflow obstruction. *N Engl J Med*. Jun 5 1986;314(23):1485-1490.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. Man WD, Mustafa N, Nikoietou D, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax*. Jun 2004;59(6):471-476.
42. 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.
43. 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.
44. Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K. Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial. *Thorax*. Aug 2008;2(4):199-208.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. Oct 1983;75(4):697-701.
49. Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley P, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*: Chapman and Hall; 1995:391-417.
50. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. Dec 2006;130(6):1695-1703.
51. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. Sep 24 2008;300(12):1439-1450.
52. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Oct 9 2008;359(15):1543-1554.
53. 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):639-653.
54. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. Sep 16 2008;149(6):380-390.
55. 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.
56. 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.
57. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*. Oct 2006;61(10):854-862.
58. 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.
59. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. Oct 2006;21(10):1011-1019.

60. Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med.* Jan 2008;102(1):10-19.
61. 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.
62. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J.* Mar 2006;27(3):547-555.
63. Derom E, Strandgarden K, Schelfhout V, Borgstrom L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med.* Sep 2007;101(9):1931-1941.
64. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 15 2005;171(6):591-597.
65. 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.
66. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest.* Mar 2006;129(3):509-517.
67. 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.
68. Matera MG, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* Sep 1996;90(8):497-499.
69. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest.* Oct 1990;98(4):811-815.
70. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* May 2004;23(5):698-702.
71. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 1 2002;166(3):333-339.
72. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL, et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *Bmj.* Dec 7 1991;303(6815):1426-1431.
73. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* Sep 1992;146(3):555-559.
74. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax.* May 1991;46(5):355-359.
75. Datta D, Vitale A, Lahiri B, ZuWallack R. An evaluation of nebulized levalbuterol in stable COPD. *Chest.* Sep 2003;124(3):844-849.
76. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD001495.
77. 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.
78. 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.
79. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis 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.



80. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax*. Jul 1996;51(7):689-693.
81. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. May 1999;13(5):1103-1108.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J*. Jun 1993;14(6):744-750.
86. 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.
87. 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.
88. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64(6-7):457-464.
89. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*. Apr 2000;55(4):289-294.
90. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2006;73(4):420-427.
91. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest*. Sep 2005;128(3):1168-1178.
92. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11-18.
93. Faustini A, Marino C, D'Ovidio M, Perucci CA. The concurrent COPD mortality doubles the mortality estimate from COPD as underlying cause in Lazio, Italy. *Respir Med*. Sep 2007;101(9):1988-1993.
94. 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.
95. 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.
96. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Aug 9 1984;311(6):349-353.
97. 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.
98. 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.

99. 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.
100. Kirsten DK, Wegner RE, Jorres RA, Magnussen H. Effects of theophylline withdrawal in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* Oct 1993;104(4):1101-1107.
101. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* May 1985;131(5):747-751.
102. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med.* Jun 1988;9(2):325-336.
103. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med.* Jun 1988;9(2):311-324.
104. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology.* Sep 2006;11(5):603-610.
105. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD003902.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PM. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. ISOLDE Study Group. *Respir Med.* Mar 1999;93(3):161-166.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 15 2002;166(10):1358-1363.
115. 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.
116. 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.
117. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J.* Jun 2002;19(6):1058-1063.
118. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest.* Dec 2009;136(6):1456-1465.

119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* Dec 2005;60(12):992-997.
123. 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.
124. 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.
125. Halpern MT, Schmier JK, Van Kerkhove MD, Watkins M, Kalberg CJ. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Feb 2004;92(2):201-207; quiz 207-208, 267.
126. 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.
127. Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* Nov 2003;58(11):937-941.
128. 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.
129. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J.* May 2008;31(5):927-933.
130. Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2007;8:93.
131. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax.* Jun 2005;60(6):480-487.
132. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax.* Aug 2003;58(8):654-658.
133. 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.* Jul 15 2007;176(2):162-166.
134. 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.
135. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 1 2004;169(7):855-859.
136. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med.* Jul 3 1997;337(1):8-14.
137. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest.* Oct 2004;126(4):1123-1133.
138. 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.

139. Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis*. Sep 1992;146(3):800-802.
140. Schols AM, Wesseling G, Kester AD, et al. Dose dependent increased mortality risk in COPD patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J*. Mar 2001;17(3):337-342.
141. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J*. Jan 1988;1(1):22-26.
142. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis*. Jul 1985;67(1):56-64.
143. Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun 1996;153(6 Pt 1):1958-1964.
144. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest*. May 1996;109(5):1156-1162.
145. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD005374.
146. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. Feb 1 1991;114(3):216-223.
147. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001287.
148. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Bmj*. May 26 2001;322(7297):1271-1274.
149. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis*. Aug 1983;64(6):405-415.
150. Jackson IM, Barnes J, Cooksey P. Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J Int Med Res*. 1984;12(3):198-206.
151. Parr GD, Huitson A. Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest*. Oct 1987;81(4):341-348.
152. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. Apr 1988;1(4):351-355.
153. Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L, et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med*. Aug 1994;88(7):531-535.
154. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, Isidori P, Tubaldi A, Sanguinetti CM. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration*. Nov-Dec 1999;66(6):495-500.
155. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther*. Feb 2000;22(2):209-221.
156. Stey C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J*. Aug 2000;16(2):253-262.
157. Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G, et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration*. 1987;51 Suppl 1:42-51.
158. 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.

159. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration*. 1996;63(3):174-180.
160. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest*. Oct 1987;92(4):618-620.
161. Petty TL. The National Mucolytic Study. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest*. Jan 1990;97(1):75-83.
162. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. Jun 14 2008;371(9629):2013-2018.
163. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001287.
164. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. Aug 1998;114(2 Suppl Managing):133S-181S.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J*. Nov 1 1969;4(5678):265-269.
169. Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD004105.
170. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2008;178(11):1139-1147.
171. Rosell A, Monso E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. Apr 25 2005;165(8):891-897.
172. Uesry JB, Self TH, Muthiah MP, Finch CK. Potential role of leukotriene modifiers in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. Sep 2008;28(9):1183-1187.
173. 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.
174. 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.
175. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. British Thoracic Society Research Committee. *Thorax*. Nov 1985;40(11):832-835.
176. Jones AT, Evans TW. NO: COPD and beyond. *Thorax*. Aug 1997;52 Suppl 3:S16-21.
177. 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.
178. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. Feb 2007;29(2):279-283.
179. Ishida W, Kajiwara T, Ishii M, et al. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: a population-based analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med*. Jul 2007;212(3):265-273.

180. 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.
181. Watanabe S, Kanner RE, Cutillo 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest*. Dec 1997;112(6):1514-1521.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.

199. 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.
200. 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.
201. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003794.
202. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003794.
203. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011 Mar 24;364(12):1093-103.
204. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2010;10:50.
205. Gershon A, Croxford R, To T, Stanbrook MB, Upshur R, Sanchez-Romeu P, et al. Comparison of inhaled long-acting beta-agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011 May 3;154(9):583-92.
206. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
207. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Moral VP, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review with meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2009 Oct;103(10):1421-9.
208. Stephenson A, Seitz D, Bell CM, Gruneir A, Gershon AS, Austin PC, et al. Inhaled anticholinergic drug therapy and the risk of acute urinary retention in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Arch Intern Med* 2011 May 23;171(10):914-20.
209. Welte T, Metzenauer P, Hartmann U. Once versus twice daily formoterol via Novolizer for patients with moderate to severe COPD--a double-blind, randomised, controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(1):4-13.
210. Bateman ED, van DM, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(1):20-5.
211. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: A meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respiratory Care* 2011;56(4):477-87.
212. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010 Jul;36(1):65-73.
213. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1460-72.
214. Johansson G, Lindberg A, Romberg K, Nordstrom L, Gerken F, Roquet A. Bronchodilator efficacy of tiotropium in patients with mild to moderate COPD. *Prim Care Respir J* 2008 Sep;17(3):169-75.
215. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med* 2010 Oct;104(10):1495-504.
216. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2009 Feb;22(1):44-9.

217. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, et al. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med* 2010 Sep;104(9):1288-96.
218. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008 May;133(5):1079-87.
219. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010;11:149.
220. Kaplan A. Effect of tiotropium on quality of life in COPD: A systematic review. *Primary Care Respiratory Journal* 2010;19(4):315-25.
221. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010;11:56.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: A systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest* 2010 Feb 1;137(2):318-25.
234. 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.
235. Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MM, Jansen DF, van SA, Thiadens HA, et al. Effect of fluticasone with and without salmeterol on pulmonary outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 Oct 20;151(8):517-27.
236. 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.



237. 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.
238. 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.
239. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011 Aug;66(8):699-708.
240. 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. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2010;23(2):135-44.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. 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.
249. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Oct 15;180(8):741-50.
250. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 Apr 17;146(8):545-55.
251. Cazzola M, Ando F, Santus P, Ruggeri P, Di MF, Sanduzzi A, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(5):556-61.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
  255. 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.
  256. Singh S, Loke YK. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:189-95.
  257. Frith PA. Combination therapy with long-acting (beta)-agonists plus inhaled corticosteroids is no more effective than LABA monotherapy for mortality outcomes and severe exacerbations in moderate to very severe COPD and is associated with serious adverse effects. *Evidence-Based Medicine* 2010 Jun;15(3):78-9.
  258. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter RG, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
  259. 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.
  260. He ZY, Ou LM, Zhang JQ, Bai J, Liu GN, Li MH, 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.
  261. 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.
  262. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract* 2008 Apr;62(4):593-8.
  263. 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.
  264. Ram FS, Carvallho CR, White J. Clinical effectiveness of the Respimat inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:129-39.
  265. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin. Drug Saf.* 2010; 9(5): 783-792.
  266. 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.
  267. 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
  268. Moretti, M. "Erdosteine: its relevance in COPD treatment." *Expert Opin. Drug Metab Toxicol.* 2009; 5 (3): 333-43.
  269. 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.
  270. 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.
  271. 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.

272. Chong, J., et al. "Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease." *Cochrane database of systematic reviews (Online)*: 2011.
273. 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
274. 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.
275. Gaebel, K., et al. "Triple therapy for the management of COPD: A review." *COPD* 2011; 8 (3): 206-43.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. Spencer LM, Alison JA, McKeough ZJ. Maintaining benefits following pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2010 Mar;35(3):571-7.
285. Di Meo F, Pedone C, Lubich S, Pizzoli C, Trabalesi M, Incalzi RA. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing* 2008 Sep;37(5):530-5.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.

291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. 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.
297. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719-725.
298. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-1178.

**Chapitre 3**  
**Sevrage tabagique**

## 0. Remarques introductives

### **Introduction**

Toutes les directives consacrent une place importante pour le sevrage tabagique dans le traitement de la BPCO.

### **Objectif**

Ce rapport résume la littérature internationale sur l'effectivité des options différentes pour le sevrage tabagique chez des patients BPCO.

L'effectivité est évaluée comme le taux d'abstinence après 6 ou 12 mois.

Les aspects pharmaco-économiques sont couverts dans la partie 4.

### **Stratégie de recherche**

**Les directives** étaient mises en disposition par les experts et/ou par le lien vers 'internationale guidelines' disponible sur le site web de CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)).

**Medline** (PubMed) et **Embase** étaient consultés pour l'identification de reviews systématiques et d'études contrôlées. Les stratégies de recherche suivantes étaient utilisées (basées sur les stratégies de recherche publiées dans les directives internationales).

#### *PubMed*

```
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Lung Diseases, Obstructive"[Mesh] OR "Bronchitis, Chronic"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema"[Mesh]) AND "chronic obstructive pulmonary disease"[all fields] AND ("mortality"[all fields] OR "safety"[All fields] OR "health"[all fields] OR "lungfunction"[all fields] OR "exacerbation"[all fields] OR "quality of life"[all fields] OR "Forced expiratory volume"[All fields] OR "efficiency"[all fields] OR "efficiency"[all fields] OR "Respiratory function tests"[All fields] OR "Functional residual capacity"[All Fields] OR "Vital capacity"[All fields] OR "spirometry"[all fields] OR "symptom score"[all fields] OR "clinical outcomes"[all fields] OR "tiffeneau"[all fields] OR "symptom"[all fields]) AND ("smoking cessation"[all fields]) AND ("stable COPD"[all fields] OR "moderate COPD"[all] OR "severe COPD"[all fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2011/08/02"[PDAT]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND "smoking cessation"[all fields] AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND adult[MeSH] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

```
COPD OR chronic bronchitis OR emphysema AND systematic AND "smoking cessation" AND (hasabstract[text] AND Humans[Mesh] AND ("2010/6/30"[PDat] : "2011/8/2"[PDat]))
```

#### *Embase*

```
'chronic obstructive lung disease'/exp/mj OR 'chronic obstructive lung disease' AND [humans]/lim AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND 'smoking cessation' AND ('efficacy' OR 'efficiency'/exp OR 'efficiency' OR 'clinical outcomes' OR 'safety'/exp OR 'safety' OR 'mortality'/exp OR 'mortality' OR
```

'lungfunction' OR 'lung function'/exp OR 'lung function' OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'health'/exp OR 'health') AND ('copd'/exp OR 'copd') AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2008-2012]/py

Le lecteur est renvoyé au chapitre 1 (exacerbations) pour les aspects suivants:

- Critères d'inclusion et d'exclusion
- Évaluation critique de la littérature

### ***Analyse des données et interprétation***

Les caractéristiques et les résultats des directives incluses, les reviews systématiques et les ECRs étaient résumés dans les tableaux par un chercheur (BC) et vérifiés par un autre chercheur (VF).

### ***Résultats de la stratégie de recherche***

Il y avait en total 11 directives (voir annexes 1.1 et 1.2). Sept directives contiennent des recommandations sur le sevrage tabagique. Il s'agit de directives publiées par GOLD (Guidelines for Obstructive Lung Disease)(1), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK)(2), OMS (Orde van Medisch Specialisten, Nederland)(3), BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee)(4), ATS/ERS (American Thoracic Society and European Respiratory Society)(5), SPLF (Société de Pneumologie de la Langue Française)(6), et LESA (Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraken, Nederland)(7).

Les résultats de la recherche dans Pubmed et Embase sont représentés dans la figure 3.1. Les tableaux synoptiques sont retrouvés dans l'annexe 3.1.

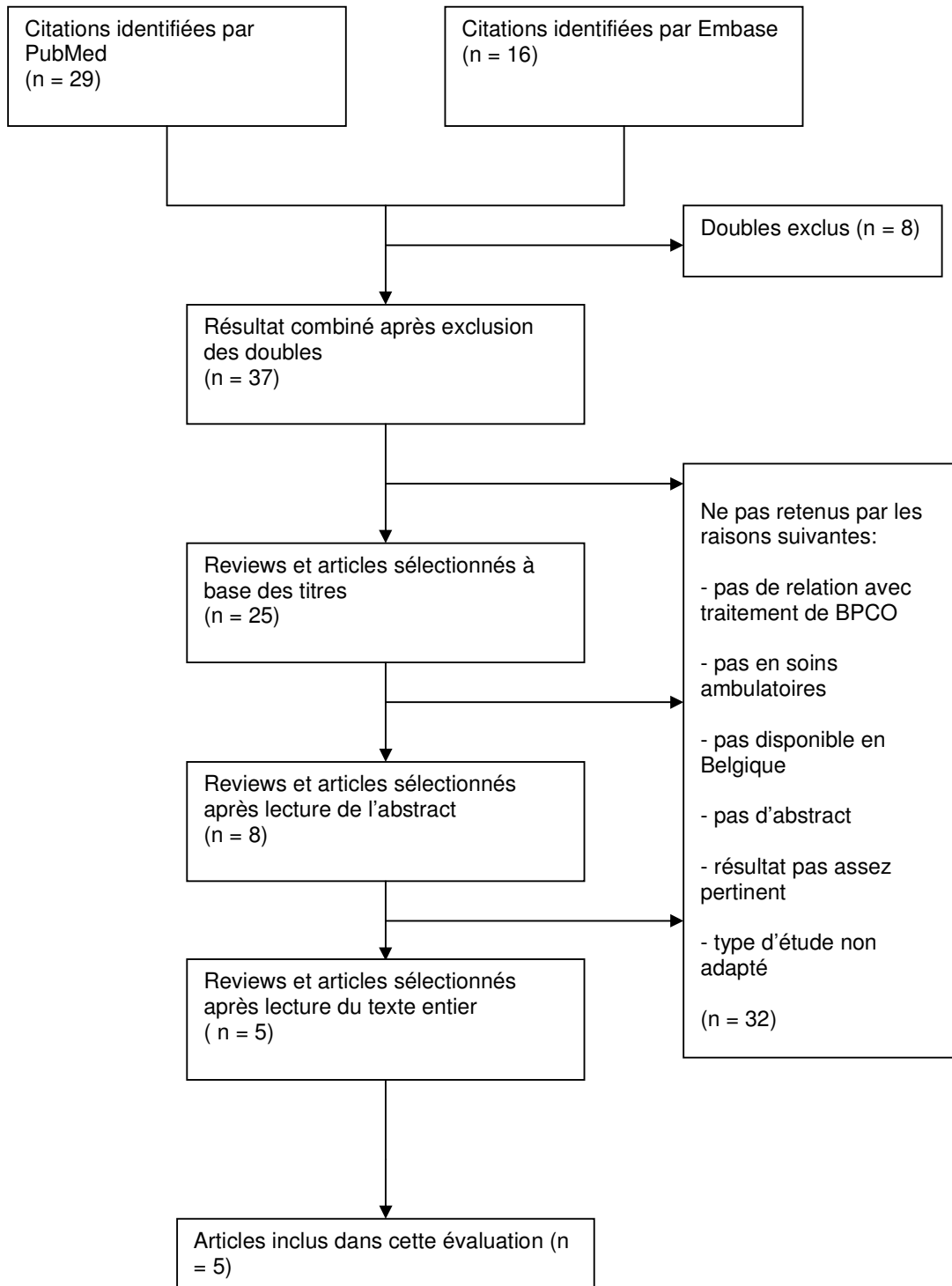


Figure 3.1: Résultats de la recherche dans PubMed et Embase



1. Quelle est la place des médicaments (préparations de substitution nicotinique, nortriptyline, bupropion, et varenicline) et de la thérapie comportementale dans le traitement du sevrage tabagique chez les patients BPCO?

## 1.1 L'importance du sevrage tabagique

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 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 reporter et a aussi un effet bénéfique sur la mortalité(1;2;4). Plus qu'on arrête tôt, plus qu'on aura des effets favorables(5).

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 (evidendence Ib)(2).

Dans leur review, Godtfredsen et al ont étudié la littérature disponible qui évalue l'impacte du sevrage tabagique sur la morbidité et la mortalité liées à la BPCO (8). 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 (8).

## 1.2 Les options différentes

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.

En recherchant la littérature on a retrouvé deux reviews sur l'effectivité d'interventions différentes pour le sevrage tabagique des patients BPCO (9;10), et 2 études supplémentaires (11;12).

### 1.2.1 Pharmacothérapie

Dans un review, basé sur 9 ECRs (9), 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%).

#### 1.2.1.1 Substitution nicotinique (NRT)

Selon NICE il y a peu d'évidence que certaines formes de substitution nicotinique seraient plus efficaces que d'autres.

#### 1.2.1.2 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)(2).

##### *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 supérieures 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.

#### 1.2.1.3 Nortryptiline

D'après OMS il n'y a pas de données suffisantes sur l'efficacité de la nortriptyline seule, indépendamment de la thérapie comportementale, comme support au sevrage tabagique pour les patients BPCO (OMS, niveau 4, D).

#### 1.2.1.4 Varenicline

Dans la littérature on a identifié un projet spécifique dans lequel l'efficacité du sevrage tabagique à l'aide de varenicline en cas de BPCO était évaluée (12). 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 varenicline.

### *1.2.2 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;  $p = 0.001$ ) (10). L'association consultation / antidépresseur était aussi supérieur à la consultation seule (OR 1.83; 95% CI 1.18-2.83;  $p = 0.007$ ) (10). La différence entre consultation seule et soins de base tendait à un écart significatif (OR 1.81;  $p = 0.07$ ) (10). Il n'est pourtant pas claire quelle était la nature de la consultation (minimale ou intensive) dans les études analysées.

Dans une publication récente les auteurs ont vérifié l'impacte de la consultation plus proposition de substitution nicotinique ou bupropion dans une pratique généraliste (11). 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).

#### 1.2.2.1 Interventions minimales (minimal counseling)

Selon OMS il y a des indications qu'une stratégie d'intervention minimale développé spécifiquement pour des patients BPCO dans les pratiques généralistes serait efficace (OMS, niveau 1, A2)

#### 1.2.2.2 Interventions intensives (intensive counseling)

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).

## Références chapitre 4

- (1) global initiative for chronic obstructive lung disease (gold), global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007.
- (2) 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.
- (3) Evidence Based Richtlijnontwikkeling, Orde van Medische Specialisten Nederland. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD. 2010.
- (4) Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Huisarts Nu 2009;38:311-28.
- (5) American Thoracic Society and European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 2004.
- (6) 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).
- (7) Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak COPD. Huisarts en Wetenschap 2007 Jul;50(8):S21-S27.
- (8) 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.
- (9) Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. Thorax 2010 Aug;65(8):711-8.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.

## **Chapitre 4**

### **Evaluation économique**

## 0. Remarques introductives

### ***Evaluation économique***

L'évaluation économique est un instrument qui permet de déterminer l'efficacité (coût – efficacité) d'un traitement pour (une crise de) COPD. L'information concernant l'efficacité a de l'importance pour plusieurs acteurs. Les politiciens peuvent distribuer les ressources restreintes du secteur de la santé publique sur base des résultats d'évaluations économiques. L'INAMI peut faire appel aux évaluations économiques pour prendre des décisions concernant le remboursement. Les firmes pharmaceutiques effectuent des évaluations économiques pour démontrer la valeur d'un médicament. Ces études peuvent également influencer les habitudes de prescription, tout comme la pratique clinique.

La mise en pratique d'évaluations économiques et des rapports coûts-efficacité dans le secteur des soins de santé fait en sorte que la santé publique soit maximisée avec un budget limité. L'information obtenue par des évaluations économiques est utilisée de plus en plus fréquemment lors de la fixation du prix et/ou le remboursement de médicaments, et ce dans plus en plus de pays (par exemple l'Australie, la Belgique, la France, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Nouvelle-Zélande, la Suède et le Royaume-Uni) (1). Les médicaments plus efficaces sont récompensés par un meilleur prix et/ou un remboursement meilleur.

Les résultats d'une évaluation économique peuvent être comparés à une valeur seuil de coût – efficacité. Ce seuil absolu reflète le coût maximal par unité d'effectivité que la société est prête à payer pour une intervention de santé. Le NICE en Angleterre et Wales emploie par exemple un seuil maximal de £20,000-£30,000 par QALY. Une étude sur les conclusions du NICE entre 1999 et 2005 a conclu que les interventions de santé ayant un ratio au delà de £30,000 par QALY avaient moins de chance d'être recommandées (2). Les décisions sur ce qui est considéré un seuil absolu (in)acceptable sont prises par les commissions consultatives du NICE, qui est formée de cliniciens et de managers de la santé du NHS, de statisticiens, d'économistes de la santé et de patients (3).

Une discussion détaillée de la méthodologie de l'évaluation économique ne fait pas partie du cadre de ce rapport, mais peut être retrouvée dans la littérature spécialisée (4-6).

### ***Objectif***

L'objectif de ce chapitre est de résumer la littérature internationale sur le rapport coût – efficacité de la gestion de crises aiguës légères à modérées de COPD en première ligne, et d'évaluer la qualité méthodologique des évaluations économiques.

### ***Stratégie de recherche***

Lors de la sélection des études, les bases de données suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed);
- NHS Economic Evaluation Database.

L'on rechercha dans les directives, études de littérature et évaluations économiques primaires. Les recherches suivantes furent effectuées:

1) Pubmed:

```
("Bronchitis, Chronic/economics"[Mesh] OR "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/economics"[Mesh] OR "Pulmonary Emphysema/economics"[Mesh] OR "COPD"[All Fields]) AND ("costs"[All Fields] OR "pharmacoeconomics"[All Fields] OR "economic evaluation"[All Fields] OR "cost-effectiveness"[All Fields] OR "cost effectiveness"[All Fields] OR "cost-utility"[All Fields] OR "cost utility"[All Fields] OR "cost-benefit"[All Fields] OR "cost benefit"[All Fields]) AND ("antibiotics"[All Fields] OR "bronchodilators"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields] OR "physiotherapy"[All Fields] OR "drug"[All Fields] OR "pharmacotherapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "hospital at home"[All Fields]) AND ("2003/12/31"[PDAT] : "3000"[PDAT])
```

2) NHS Economic Evaluation Database:

```
COPD or chronic obstructive pulmonary disease or chronic bronchitis or emphysema and cost-effective, from 2004 to 2011 in NHS Economic Evaluation Database
```

En général, les directives de BPCO ne prêtent pas attention aux évaluations pharmaco-économiques, sauf les directives du NICE datant de 2010 (7). Les évaluations économiques mentionnées dans les directives du NICE ont été recueillies dans notre étude si elles répondaient aux critères d'inclusion.

Les études littéraires d'évaluations économiques ont été employées comme point de départ. Les évaluations économiques primaires ont uniquement été utilisées si elles avaient été publiées dans la période suivant la période ayant été analysée dans les études littéraires disponibles, ou si de nouveaux éléments avaient été étudiés qui n'avaient pas été inclus dans les études littéraires.

### ***Critères d'inclusion/d'exclusion***

L'un des critères d'inclusion était que le traitement ayant été discuté soit applicable en première ligne pour une crise de BPCO. Un médicament est seulement évalué s'il est disponible sur le marché belge. Des études rapportées en Néerlandais, en Français, en Anglais, en Allemand ou en Espagnol ont été prises en considération.

L'évidence pharmaco-économique est dérivée des évaluations économique. Une évaluation économique est définie comme une analyse comparative d'aux moins deux technologies sur base de leurs coûts et de leurs effets sur la santé. (8). Les études ne correspondant pas à ces critères ne furent pas prise en compte (par exemple des études cost-of-illness). Les interventions suivantes furent analysées: médicaments (bronchodilateurs, mucolytiques, corticostéroïdes, bêta-mimétiques, anticholinergiques, dérivés de la xanthine, antileukotriènes, théophylline, antibiotiques), physiothérapie, réhabilitation pulmonaire, vaccination,

auto-traitement, "hospital-at-home". Le rapport coût – efficacité de l'arrêt du tabac ne fut étudié que chez les patients BPCO, non chez les patients avec un autre diagnostic. Le traitement de comparaison pouvait être "ne rien faire", un placebo, un autre médicament, ou une autre technologie.

En général, trois techniques d'évaluation économique sont employées: l'analyse coût-efficacité, l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-bénéfices.

Une analyse coût-efficacité compare deux technologies sur base de leurs coûts et un effet commun sur la santé. Cet effet sur la santé peut par exemple être exprimé en nombre d'années de vie, en nombre de jours sans crises de BPCO, en nombre de crises par an, en durée de temps entre deux crises successives, en nombre de patients traités avec succès, en nombre de décès évités etc. Le résultat d'une analyse coût-efficacité est reflété par l'IKER de la deuxième technologie par rapport à la première technologie:

$$IKER = (K_2 - K_1) / (E_2 - E_1)$$

avec

$K_2$ : coût de la deuxième technologie;  $K_1$ : coût de la première technologie;

$E_2$ : effet sur la santé de la deuxième technologie;  $E_1$ : effet sur la santé de la première technologie.

Il existe deux cas spéciaux de l'analyse du coût par rapport à l'efficacité: l'analyse de minimalisation des coûts et l'analyse de coût-conséquences. L'analyse de minimalisation des coûts a comme point de départ que les technologies alternatives ont un effet identique sur la santé. L'évaluation économique se réduit alors à une comparaison des coûts et à l'identification de l'alternative la moins chère. Une analyse de coût-conséquences permet d'examiner l'impact d'une technologie sur les coûts et sur plusieurs critères d'efficacité.

Une analyse coût-utilité sert à caractériser un état de santé en tenant compte de l'espérance de vie et de la qualité de vie. Un exemple d'un critère qui réunit l'espérance de vie et la qualité de vie est le QALY. Le résultat d'une analyse coût-utilité est reflété par l'IKUR de la deuxième technologie par rapport à la première technologie:

$$IKUR = (K_2 - K_1) / (QALY_2 - QALY_1)$$

avec

$K_2$ : coût de la deuxième technologie;  $K_1$ : coût de la première technologie;

$QALY_2$ : nombre de QALYs généré par la deuxième technologie;

$QALY_1$ : nombre de QALYs généré par la première technologie.

Contrairement à une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité, où l'effet sur la santé est exprimé par le biais d'un critère d'effectivité, l'analyse coût-bénéfices se sert d'une unité monétaire. Une analyse coût-bénéfices consiste en l'identification, la mesure et l'estimation des coûts et de l'effet sur la santé (les avantages B) d'une technologie. Le but d'une telle analyse est d'examiner si les avantages sont plus grands que les coûts, afin que la technologie soit efficiente d'un point de vue social. Le résultat d'une analyse coût-bénéfices est reflété par:

- La bénéfice nette de la deuxième technologie par rapport à la première technologie; ou
- l'IBKR de la deuxième technologie par rapport à la première technologie:



$$\text{avantage net} = (B_2 - B_1) - (K_2 - K_1)$$

$$\text{IBKR} = (B_2 - B_1) / (K_2 - K_1)$$

avec

$K_2$ : coût de la deuxième technologie;  $K_1$ : coût de la première technologie;

$B_2$ : bénéfices de la deuxième technologie;  $B_1$ : bénéfices de la première technologie.

### ***Évaluation critique de la littérature***

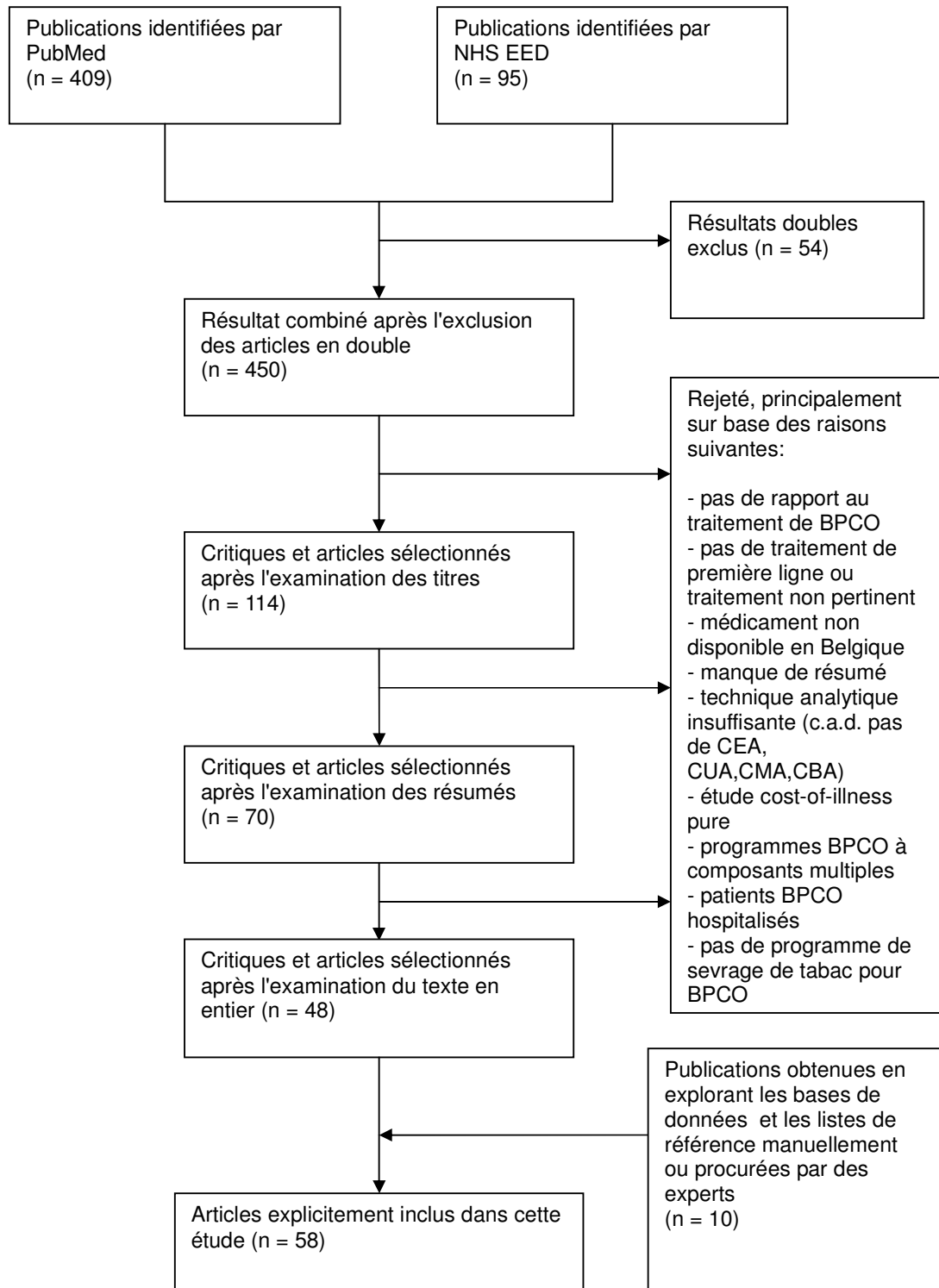
La qualité méthodologique d'évaluations économiques a été évaluée en tenant compte de la perspective de l'étude, du design de l'étude (évaluation économique sur base d'une étude clinique ou sur base d'un modèle de décision), les critères pour les coûts et l'effet sur la santé, le champ de vision temporel et l'analyse de sensibilité.

### ***Résumé d'évaluations économiques***

Les évaluations économiques ont été résumées en tableaux à l'aide des critères suivants: le pays d'étude, la technique d'évaluation économique (analyse du rapport coût-efficacité, analyse du rapport coût-utilité et analyse rapport coût-bénéfices), le groupe de patients, l'intervention, l'alternative, les coûts et l'effet sur la santé et les conclusions. Ces tableaux ont été établis par un seul chercheur (BC) et contrôlés par un autre chercheur (SS).

### ***Résultats de la stratégie de recherche***

450 articles ont été identifiés au total, dont 54 répondaient aux critères d'inclusion. Les résultats des recherches sont représentés dans le Tableau nr. 1.



**Tableau nr. 1: Résultats de la commande de recherche PubMed et Embase**

# 1. Quelle est la place des médicaments dans la gestion des crises de BPCO légères ou modérées?

## 1.1 Emploi de bronchodilateurs

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

## 1.2 Emploi de mucolytiques

Une seule évaluation économique Suisse a étudié l'emploi préventif de la N-acétylcystéine en cas de crises de bronchite chronique (9). Cette évaluation a démontré qu'une thérapie menait à une réduction du nombre de crises, du nombre de jours d'absence au travail et du risque d'hospitalisation comparé à l'absence de traitement. De plus, les coûts de santé publique diminuaient de 20% et les coûts de perte de productivité de 40%. Des articles faisant partie des reviews Cochrane indiquent que normalement, l'amélioration au niveau de l'effectivité est plus petite et que donc le rapport coût-efficacité de l' N-acétylcystéine est surestimé. Un traitement à l' N-acétylcystéine a probablement un rapport coût-efficacité plus élevé dans le cas de patients souffrant de BPCO plus grave (10-12).

## 1.3 Emploi de corticostéroïdes oraux

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

## 1.4 Emploi de théophylline

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

## 1.5 Emploi de thérapie combinée

Une étude de la littérature a résumé les résultats de trois évaluations économiques américaines qui ont calculé le rapport coût-efficacité pour la thérapie combinée de fluticasone propionate et salmeterol, par rapport à l'ipratropium, et ce de la perspective du troisième payeur (13). La combinaison fluticasone/salmeterol diminue le risque de visites aux urgences ou l'hospitalisation à des coûts de santé publique plus bas ou égaux.

## 2. Quels sont les critères pour l'emploi d'antibiotiques lors de crises de BPCO? Durée?

L'antibiotique au prix le plus bas n'est pas nécessairement l'antibiotique le plus coût-efficace pour les exacerbations de BPCO, à cause du fait que l'effectivité (surtout le risque d'hospitalisation) et la persévérance au niveau de la thérapie sont différents d'un antibiotique à l'autre (14). En d'autres termes, la chance d'obtenir du succès lors de thérapie de première ligne est le facteur principal pour le calcul du coût-efficacité d'un antibiotique. (15).

La littérature démontre que les nouvelles générations d'antibiotiques ont un profil pharmaco-économique favorable en comparaison à des antibiotiques de première génération lors des crises de BPCO. Les prix plus élevés des antibiotiques plus récents sont compensés par une diminution de risque d'échec de la thérapie, par un intervalle de temps plus grande entre les différentes crises, par une diminution du risque d'hospitalisation et par un coût total plus bas (10;16). Ceci est dû au fait que l'hospitalisation et l'échec de la thérapie sont les deux plus grands composants du coût total pour la santé publique en cas de crises de BPCO, tandis que les médicaments ne sont responsables que pour un pourcentage plus bas du coût total.

- Plusieurs évaluations économiques suggèrent que les fluoroquinolones ont un rapport coût-efficacité plus élevé comparé aux aminopénicillines, aux macrolides et aux tétracyclines lors de crises de BPCO (17;18).
- Une évaluation économique américaine a démontré que la gemifloxacine s'accompagne d'une amélioration en efficacité clinique et une diminution en coûts de santé publique et coûts de perte de productivité en comparaison à la clarithromycine (19).
- Une thérapie antibactérienne agressive, spécifiquement dirigée contre des organismes résistants chez des patients à haut risque s'avère avoir un coût-efficacité plus élevé comparé à l'absence de thérapie ou une thérapie se servant d'antibiotiques plus anciens (15).

Le nombre d'évaluations économiques limité ne permet cependant pas d'identifier l'antibiotique ayant le meilleur coût-efficacité lors de crises de BPCO (18). De plus, il est difficile de comparer les résultats entre les études vu que les évaluations économiques manient des critères d'efficacité différents sur base de symptômes et de succès clinique ou bactériologique. De tels critères d'efficacité ne captent pas l'impact total de crises de BPCO sur la santé et ne tiennent pas compte de la qualité de vie du patient.

La plupart des évaluations économiques ont été menées en Europe et en Amérique du Nord (une seule étude en Belgique). Même si les résultats concernant les coûts spécifiques ne sont pas applicables à la Belgique, la conclusion que les antibiotiques plus récents mènent à des coûts totaux plus bas a été confirmée dans chaque pays étudié.

### 3. Quelle est la place de l'oxygène?

Une étude littéraire a inclus trois évaluations économiques concernant le coût-efficacité de la ventilation non-invasive en cas de crises de BPCO (18). L'une des trois études a comparé la ventilation non-invasive à domicile avec la ventilation non-invasive à l'hôpital. La ventilation non-invasive à domicile conduit à de meilleurs résultats cliniques (un nombre réduit d'hospitalisations et une durée d'hospitalisation plus courte par patient) et à un coût de soins de santé plus bas que la ventilation non-invasive à l'hôpital. La possibilité de généraliser les résultats est réduite vu que cette évaluation économique n'incluait que les patients qui avaient le plus de chance de bénéficier de l'intervention.

### 4. Quelle est la place des traitements non-médicamenteux dans la gestion de crises de BPCO légères ou modérées?

#### 4.1 Physiothérapie

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

#### 4.2 Réhabilitation pulmonaire

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

#### 4.3 Hôpital à la maison (hospital-at-home)

La littérature cost-of-illness démontre que les coûts d'hospitalisation, autres coûts de soins en ambulatoire et les coûts de médicaments, sont les composants principaux des coûts de soins de santé dans le cas de crises de BPCO. En d'autres termes, il est possible de réaliser de grandes économies en diminuant la durée d'hospitalisation plutôt que de réduire les coûts des médicaments. Cette logique a mené à l'introduction de programmes d'hôpital à la maison (thérapie médicamenteuse standard, soutien par des infirmiers, avis médical): l'idée est que les coûts d'hospitalisations sont réduits tout en conservant une efficacité égale ou meilleure pour le patient. La littérature suggère que les programmes d'hôpital à la maison ont un meilleur rapport coût-efficacité: ils génèrent une effectivité égale ou meilleure à un coût de soins de santé plus bas pour des patients sélectionnés; ceux pour qui l'hospitalisation n'est pas impérative (18;20-23). L'on observe un déplacement de coûts d'hôpital à ceux de soins en ambulatoire, mais les économies de coûts à l'hôpital surpassent les coûts additionnels des soins en ambulatoire (23).

#### 4.4 Auto-traitement

Une évaluation économique néerlandaise a étudié le coût-efficacité d'un programme d'auto-traitement, comprenant le traitement d'une exacerbation par le patient lui-même comparé à un programme d'auto-traitement uniquement du point de vue du payeur des soins de santé publique. (24). Les auteurs ont conclu que l'auto-traitement de crises a un coût-efficacité élevé parce qu'il s'accompagne d'un nombre de jours de

crises réduits et d'une réduction des coûts suite à un moindre nombre d'hospitalisations et de contacts avec des aides hospitalières.

## 5. Quel schéma peut être suivi lors de la gestion de crises légères ou modérées de BPCO?

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

## 6. Quelle est la place des médicaments dans le traitement chronique?

Il est difficile de formuler une conclusion sur le rapport coût-efficacité d'un traitement chronique médicamenteux à cause des différences entre les études par exemple pour le design, les interventions, le choix du traitement alternatif, les paramètres d'effectivité et l'analyse d'imprécision.

Les coûts et l'effectivité d'un médicament doivent être pris en compte sur une période qui reflète l'impact du médicament. Il existe une incertitude quant à la survie pour certains médicaments BPCO. Inclure ces effets dans les évaluations économiques augmentera sans doute le coût-efficacité des médicaments BPCO (25).

Vu que toutes les évaluations économiques ne comparent pas un médicament au traitement standard en Belgique, cela limite leur application pratique comme base pour la prise de décisions.

Une évaluation économique américaine analysa le rapport coût-efficacité chez les patients BPCO qui prennent au moins une fois par an un médicament (corticoïdes inhalés, bêta-mimétiques longue durée, anticholinergiques, ou dérivés de la xanthine) comparé à une absence de traitement. Cette étude fut réalisée sur base d'une enquête rétrospective et d'un banque de données de tarification (26).

L'étude tente de démontrer l'importance de la fidélité thérapeutique à l'aide de cette comparaison. Un traitement médicamenteux diminue le risque d'hospitalisation et entraîne des coûts de soins de santé moindre comparés à aucun traitement.

### 6.1 Emploi de bêta-mimétiques

Il y a peu d'évidence concernant le coût-efficacité du formoterol. Une évaluation économique suggère que l'usage du formoterol entraîne une amélioration de la fonction pulmonaire et de la qualité de vie, mais est également accompagné de coûts de soins de santé augmentés par rapport à un placebo et comparé à l'ipratropium. (25;27).

D'après une évaluation économique britannique de la perspective du payant des soins de santé, le salmeterol est coût-efficace comparé à un placebo pour les patients atteints de BPCO légère à modérée. (22;25;27). Une évaluation économique américaine confirme le coût-efficacité du salmeterol comparé à un

placebo. (28). Ceci est le résultat d'une diminution des exacerbations et des jours d'hospitalisation, de l'augmentation de l'espérance et de la qualité de vie suite à l'emploi du salmeterol par rapport à un placebo.

Une évaluation économique allemande décrit le coût-efficacité de l'indacaterol comparé au tiotropium ou au salmeterol chez les patients atteints de BPCO modérée à grave. L'indacaterol était plus effectif et moins cher que les deux traitements alternatifs, bien que les différences de coûts et d'effectivité soient réduites. Le coût-efficacité était aussi influencé par l'horizon temporel, tel que l'impact du traitement sur la gravité de la BPCO, le déclin de la fonction pulmonaire et la mortalité.

## **6.2 Emploi de corticostéroïdes à inhaler**

Une évaluation économique américaine employa lors d'une analyse observationnelle rétrospective une banque de données de tarification pour tenter d'estimer le coût-efficacité de corticoïdes inhalés comparé à ceux d'un placebo chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère (30;31). Les corticoïdes inhalés diminuent le risque d'exacerbations et sont sans doute coût-efficaces. Une évaluation économique néerlandaise, d'après la perspective de la société, confirme le rapport coût-efficacité des corticoïdes inhalés comparé à un placebo (25). Une deuxième étude américaine sur base d'une banque de données de tarification suggère que les corticoïdes inhalés sont plus effectifs (moins de visites aux urgences et de séjours à l'hôpital) et moins chers que l'ipratropium.

Des évaluations économiques semblent démontrer que le fluticasone est coût-efficaces lorsque le taux incrémental de coût-efficacité est jugé à l'aide des valeurs-seuils généralement acceptées (22;25;27;32;33). 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 (32). Le coût-efficacité du fluticasone augmente avec la gravité de la BPCO (25;27).

## **6.3 Emploi de corticostéroïdes oraux**

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

## **6.4 Emploi d'anticholinergiques**

Le rapport coût-efficacité de l'ipratropium dépend du traitement alternatif auquel il est comparé. L'ipratropium seul et l'ipratropium en combinaison avec l'albuterol sont plus efficaces et moins chers que l'albuterol seul (25;27;34). Ceci est causé par un nombre de crises réduit, ce qui se traduit en des coûts de traitement supplémentaires et coûts d'hospitalisation réduits. L'ipratropium semble avoir un rapport coût-efficacité élevé en comparaison au placebo (25). Supposant une effectivité égale, une évaluation économique a calculé que les coûts de soins de santé de l'ipratropium sont plus bas que ceux du salbutamol (17). Finalement, une évaluation économique américaine a démontré que l'ipratropium s'accompagne d'un risque augmenté d'hospitalisations aux urgences ou à l'hôpital et de coûts de santé élevés en comparaison au salmeterol et en comparaison à un corticostéroïde à inhaler (35).

Le tiotropium est plus efficace que d'autres monothérapies et entraîne de moins de coûts d'hospitalisation et moins d'autres coûts de soins de santé (exception faite des médicaments). En tenant compte du coût des médicaments, le tiotropium est soit plus efficace et moins cher que des traitements alternatifs, soit il a un rapport coût-efficacité plus élevé sur base des seuils généralement acceptés chez des patients souffrant de

BPCO légère à modérée. (36). Une évaluation économique italienne plus récente a confirmé le coût-efficacité du tiotropium (37). Même s'il y avait de l'incertitude concernant les coûts estimés et que l'horizon temporel était limité à un an, une évaluation économique anglaise a recommandé de faire passer des patients souffrant de BPCO traités à l'ipratropium ou au salmeterol, à un traitement au tiotropium (38). Une étude menée à Singapour suggère que le tiotropium a un rapport coût-efficacité plus élevé en cas de BPCO plus grave (39).

Le taux favorable de coût-efficacité se voit principalement avec le tiotropium en comparaison à l'ipratropium (27). Il existe une certaine incertitude concernant le rapport coût-efficacité du tiotropium comparé au salmeterol à cause de la différence minimale des coûts et du nombre de QALYs entre ces traitements. (40). Une évaluation économique américaine récente a démontré que le rapport coût-efficacité du tiotropium comparé au salmeterol dépend de la fidélité thérapeutique chez des patients souffrant de BPCO modéré (41).

Le coût-efficacité du tiotropium est influencé principalement par la composition de la population de patients en ce qui concerne la gravité de la BPCO, la fréquence des exacerbations et le coût des hospitalisations qui en découlent (42). Vu que ces paramètres sont différents d'un pays à l'autre, une évaluation économique belge du tiotropium est nécessaire. Les restrictions méthodologiques sont en premier lieu la variabilité des points employés pour mesurer l'effectivité, qui rend une comparaison entre différentes études difficile, et en deuxième lieu le nombre restreint d'évaluations économiques sur bases de données observationnelles pour le tiotropium.

Le taux de coût-efficacité avantageux du tiotropium rapporté dans la littérature internationale est en contraste avec une évaluation économique belge récente, où l'on comparait l'emploi du tiotropium avec l'absence de tiotropium de la perspective de l'INAMI et du patient (40). Le traitement par tiotropium augmente les coûts avec en contrepartie seulement une augmentation très limitée du nombre de QALY. Ceci mène à conclure que le tiotropium n'est pas coût-efficace (coût incrémental de €1,244,023 par QALY gagné) à cause du prix assez élevé du tiotropium et d'un effet non-significatif en ce qui concerne la réduction des hospitalisations liées aux exacerbations.

### **6.5 Emploi de mucolytiques**

Aucune évaluation économique n'a été trouvée.

### **6.6 Emploi d'antileukotriènes**

Aucune évaluation économique n'a été trouvée.

### **6.7 Emploi de dérivés de xanthine**

Une seule évaluation économique indique que la théophylline est moins efficace (moins de mois de traitement sans complications) et plus chère que l'ipratropium (17;25;27).

### **6.8 Emploi de roflumilast**

Une seule évaluation économique anglaise a calculé le coût-efficacité du roflumilast, un inhibiteur de la phosphodiésterase IV orale (PDE4), en comparaison à un placebo, chez des patients souffrant de BPCO



grave du point de vue du NHS et du point de vue de la société (43). Chez les patients souffrant de BPCO grave, aucune différence significative au niveau de l'efficacité a été constatée (nombre de crises, pourcentage de patients démontrant une amélioration selon le score du St George's Respiratory Questionnaire) tandis que le roflumilast était plus cher que le placebo. Chez les patients souffrant de BPCO très grave, le roflumilast était plus efficace et moins cher que le placebo suite à une diminution significative du nombre de crises.

### **6.9 Emploi de thérapie combinée**

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 (36;40).

Une évaluation économique américaine sur base d'une étude observationnelle suggère qu'une thérapie combinée met un bêta-mimétique à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé est coût-efficace comparé à un placebo. La combithérapie augmente l'espérance de vie, mais à un coût plus élevé pour le gezondheidszorg (25). D'après une évaluation économique canadienne le rapport de coût-efficacité pour une thérapie combinée comprenant un bêta-agoniste longue durée et un corticoïde inhalé augmente avec la gravité de la BPCO (44).

Le traitement chronique de la BPCO au fluticasone propionate / salmeterol a un taux élevé de coût-efficacité par rapport au placebo, principalement à cause d'une diminution du nombre de crises et du nombre de jours d'hospitalisation (28;45). Des évaluations économiques internationales et américaines plus récentes confirment des rapports coût-efficacité plus élevés pour le fluticasone propionate / salmeterol et révèlent également un plus grand nombre de QALYs au fluticasone propionate / salmeterol gagnés en comparaison au placebo (46;47). Un des désavantages de l'étude internationale sont les coûts manquants et les valeurs d'utilité manquantes à cause de l'attrition de patients durant l'étude.

Une combithérapie de propionate de fluticasone et salmeterol est coût-effective comparée à un anticholinergique. Une évaluation économique américaine démontre que le propionate de fluticasone combiné au salmeterol est plus effectif et moins cher que les anticholinergique à longue et courte durée (48). Une deuxième évaluation économique de patients affiliés au programme Medicaid démontre que la combinaison propionate de fluticasone /salmeterol a comme effet une réduction du nombre d'événements relatés à la BPCO à un coût égal ou moindre pour le système des soins de santé comparé à l'ipratropium (49). Les restrictions de ces deux études est que l'évaluation économique est basé sur une analyse rétrospective par cohorte.

Une évaluation économique italienne démontre que la combinaison propionate de fluticasone / salmeterol est coût-efficace comparé au salmeterol seul chez les patients atteints de BPCO (très) sévère d'après les critères du NHS (50). Cette évaluation économique était basée sur un modèle de prises de décisions, dans lequel il fallait travailler avec des assomptions à cause de hétérogénéité des sources et la disponibilité réduite de données italiennes. Dans une étude américaine la combinaison fluticasone propionate / salmeterol était plus effective (diminution du nombre d'exacerbations) et moins chère que le salmeterol 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) (51).

D'après une évaluation économique américaine, sur base d'une évaluation rétrospective et observationnelle d'une banque de données de tarification, la combithérapie au propionate de fluticasone et salmeterol est plus effective (moins de visites aux urgences et de séjours à l'hôpital) et moins chère que l'ipratropium (35).

Une évaluation économique internationale suggère que la combinaison budesonide / formoterol est plus efficace et moins chère qu'un placebo en Australie et au Canada, et est coût-efficace en Suède (52). Cette combithérapie réduit la gravité des exacerbations. Les économies réalisées à cause de la réduction des exacerbations (et des hospitalisations) compensent entièrement ou en grande partie le coût de la combinaison budesonide / formoterol. L'horizon de mesure de cette évaluation n'était cependant que de trois mois.

Une étude littéraire identifia deux évaluations économiques supplémentaires concernant la thérapie combinée budesonide / formoterol (53). Une évaluation économique suédoise confirme le rapport coût-efficacité de la combinaison, comparé soit au budesonide seule, au formoterol seul, ou à un placebo pour les patients atteints de BPCO (très) sévère. D'après une évaluation économique italienne la combinaison budesonide / formoterol est également coût-efficace comparée au salmeterol chez les patients atteints de BPCO (très) sévère. Le taux de coût-efficacité incrémental fut estimé à €1,392 par exacerbation évitée, et de €3.48 par jour sans symptômes, bien qu'il n'existe pas de valeur seuil pour ce type de taux de coût-efficacité.

#### **6.10 Emploi d'antibiotiques**

Aucune évaluation économique n'a été trouvée.

7. Est-ce qu'il existe un plan par étapes? Il y a-t-il un rôle spéciale pour certaines molécules ou certaines classes de médicaments chez des fénotypes spécifique de BPCO?

Aucune évaluation économique pertinente n'a été trouvée.

8. Quelle est la place de la réhabilitation pulmonaire?

A cause de la différence en taille et en contenu entre les programmes de réhabilitation pulmonaire étudiés, il n'est pas possible de conclure quelque chose en terme de coût-efficacité pour un programme individuel. Par contre, on peut tirer des conclusions quant à la réhabilitation pulmonaire en général: la littérature internationale (surtout en provenance du Canada, de la Grande-Bretagne et des États-Unis) démontre de façon consistant que la réhabilitation pulmonaire est coût-efficace. La réhabilitation pulmonaire est soit plus

effective et moins chère que le traitement standard, ou coût-effective sur base des seuils généraux de coût-efficacité (17;22;54-57). Le fait que l'intervention soit coût-effective 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.

Une évaluation britannique récente a étudié le coût-efficacité de la réhabilitation pulmonaire en traitement ambulatoire par rapport à un traitement en hôpital, et ce d'après la perspective du NHS (58). Vu qu'il y avait des incertitudes sur l'estimation des coûts et des QALY, et vu que les différences en coûts et QALY étaient faibles, il est impossible de tirer une conclusion sur le rapport coût-efficacité.

## 9. Quelle est la place de la vaccination?

Une étude littéraire analysa deux évaluations économiques sur le coût-efficacité de OM-85 BV, un vaccin oral en prévention des exacerbations de BPCO, et ce chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère (59). Suite au vaccin on note moins d'exacerbations et une durée plus courte du traitement antibiotique. Les économies réalisées compensent le coût du vaccin, en d'autres termes, ce vaccin est coût-efficace.

Une évaluation économique américaine sur base d'une étude rétrospective en cohorte étudia le coût-efficacité de la vaccination contre la grippe et les pneumocoques, comparé à aucune vaccination (16). La vaccination prouva être plus effective (moins d'hospitalisation et mortalité moindre) et moins chère en terme de coûts des soins de santé que l'absence de vaccin.

## 10. Quelle est la place de l'hôpital à la maison? (hospital-at-home)?

La littérature traitant des programmes "hospital-at-home" est réduite, et ne suggère pas de différence en effectivité entre les différentes formes de ces programmes et une hospitalisation classique (57; 60). Bien que la durée de l'hospitalisation soit réduite, le coût supplémentaire du programme dépasse les économies réalisées par la réduction de l'hospitalisation. Ces programmes "hospital-at-home" ne sont donc pas coût-efficaces. Il faut par contre noter que certaines études ont sans doute inclus des patients qui ne qualifiaient pas pour un tel programme. Certains auteurs argumentent que ces programmes sont coût-efficaces dans certaines populations de patients, sans apporter vraiment de preuves (57).

## 11. Quelle est la place des médicaments et de la thérapie comportementale?

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 (61). 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 (62). 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 est accompagné de moins de coûts pour la société. Comparé à un placebo, le bupropion est plus efficace que la nortriptyline.

## Références chapitre 4

- (1) Simoens S. Use of economic evaluation in decision making: evidence and recommendations for improvement. *Drugs* 2010;70(15):1917-26.
- (2) Raftery J. Review of NICE's recommendations, 1999-2005. *BMJ* 2006 May 27;332(7552):1266-8.
- (3) Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ* 2004 Jul 24;329(7459):224-7.
- (4) Simoens S. Health economic assessment: a methodological primer. *Int J Environ Res Public Health* 2009 Dec;6(12):2950-66.
- (5) Simoens S. Health economic assessment: cost-effectiveness thresholds and other decision criteria. *Int J Environ Res Public Health* 2010 Apr;7(4):1835-40.
- (6) Simoens S. How to assess the value of medicines? *Frontiers in Pharmacoeconomics and Health Outcomes* 2010;in press.
- (7) National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010 [cited 2011 Aug 3]; Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>
- (8) Drummond M, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- (9) Grandjean EM, Berthet PH, Ruffmann R, Leuenberger P. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacol Res* 2000 Jul;42(1):39-50.
- (10) Perfetto EM, Mullins CD, Subedi P, Li-McLeod J. Selection of clinical, patient-reported, and economic end points in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2001 Oct;23(10):1747-72.
- (11) Poole PJ, Black PN. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD: therapeutic potential of mucolytic agents. *Am J Respir Med* 2003;2(5):367-70.
- (12) Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. 2006;2007/11/30(4):425-34.
- (13) Yawn BP, Raphiou I, Hurley JS, Dalal AA. The role of fluticasone propionate/salmeterol combination therapy in preventing exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:165-78.
- (14) Halpern MT, Higashi MK, Bakst AW, Schmier JK. The economic impact of acute exacerbations of chronic bronchitis in the United States and Canada: a literature review. *J Manag Care Pharm* 2003 Jul;9(4):353-9.
- (15) Grossman RF. Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000 Mar;15(1):71-81.
- (16) Faulkner MA, Hilleman DE. The economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002 Mar;3(3):219-28.
- (17) Ruchlin HS, Dasbach EJ. An economic overview of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2001;19(6):623-42.
- (18) Simoens S, Decramer M. Pharmacoeconomics of the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007 Apr;8(5):633-48.
- (19) Jivcu C, Gotfried M. Gemifloxacin use in the treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:291-300.
- (20) Bakerly ND, Davies C, Dyer M, Dhillon P. Cost analysis of an integrated care model in the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 2009;2009/09/05(4):201-8.
- (21) Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003 Jan;21(1):58-67.
- (22) 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.
- (23) Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998 Jun 13;316(7147):1791-6.

- (24) Effing T, Kerstjens H, van der Valk P, Zielhuis G, van der Palen J. (Cost)-effectiveness of self-treatment of exacerbations on the severity of exacerbations in patients with COPD: the COPE II study. 2009;2009/09/09(11):956-62.
- (25) Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3(1):71-88.
- (26) Stuart BC, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Davidoff A, Shaffer T, Yang HW, et al. Impact of maintenance therapy on hospitalization and expenditures for Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease. 2010;2011/02/22(5):441-53.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, et al. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: A once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. *Respir Med* 2011 Jul 15.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) Highland KB. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a long-term benefit? 2004;2004/03/17(2):113-9.
- (33) 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.
- (34) Minkoff NB. Analysis of the current care model of the COPD patient: a health outcomes assessment and economic evaluation. *J Manag Care Pharm* 2005 Jul;11(6 Suppl A):S3-S7.
- (35) 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.
- (36) 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.
- (37) 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.
- (38) 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.
- (39) Lee KH, Phua J, Lim TK. Evaluating the pharmacoeconomic effect of adding tiotropium bromide to the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in Singapore. 2006;2006/04/26(12):2190-6.
- (40) Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. 2010;2010/09/17:47.
- (41) 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.
- (42) 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.
- (43) Rutten-van Molken MP, van Nooten FE, Lindemann M, Caeser M, Calverley PM. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2007;25(8):695-711.
- (44) 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.
- (45) Fritscher L, Chapman KR. Seretide: a pharmacoeconomic analysis. *J Med Econ* 2008;11(3):555-70.
- (46) 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.
- (47) Oba Y. Cost-effectiveness of salmeterol, fluticasone, and combination therapy for COPD. *Am J Manag Care* 2009

Apr;15(4):226-32.

(48) Dalal AA, Roberts MH, Petersen HV, Blanchette CM, Mapel DW. Comparative cost-effectiveness of a fluticasone-propionate/salmeterol combination versus anticholinergics as initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:13-22.

(49) 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.

(50) 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.

(51) 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.

(52) 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.

(53) Halpin DM. Symbicort: a pharmacoeconomic review. 2008;2008/01/01(2):345-62.

(54) Dal Negro R. Optimizing economic outcomes in the management of COPD. 2008;2008/05/21(1):1-10.

(55) 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.

(56) Hodgkin JE. Pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 1990 Sep;11(3):447-60.

(57) 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.

(58) Waterhouse JC, Walters SJ, Oluboyede Y, Lawson RA. A randomised 2 x 2 trial of community versus hospital pulmonary rehabilitation, followed by telephone or conventional follow-up. 2010;2010/02/12(6):i-v, vii.

(59) Cazzola M, Rogliani P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respir Med* 2008 Mar;102(3):321-7.

(60) Soderstrom L, Tousignant P, Kaufman T. The health and cost effects of substituting home care for inpatient acute care: a review of the evidence. *CMAJ* 1999 Apr 20;160(8):1151-5.

(61) Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. *Thorax* 2010 Aug;65(8):711-8.

(62) 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.