Dossier thématique



Stratégie thérapeutique au long cours dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : comment modifier le cours de la maladie

Philippe Devillier¹, Hélène Salvator^{1,2}, Nicolas Roche³, Stanislas Grassin-Delyle¹, Emmanuel Naline¹, Sylvie Dorocant¹, Hélène Neveu²

- 1. Hôpital Foch, UPRES EA 220, 92150 Suresnes, France
- 2. Hôpital Foch, service de pneumologie, 92150 Suresnes, France
- Université Paris Descartes (EA2511), AP-HP, groupe hospitalier Cochin, site HIA du Val de Grâce, service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, 75005 Paris, France

Correspondance :

Disponible sur internet le : 1^{er} novembre 2014 Philippe Devillier, Université Versailles Saint-Quentin, hôpital Foch, UPRES EA 220, 11, rue Guillaume-Lenoir, 92150 Suresnes, France. p.devillier@hopital-foch.org

Key points

Long-term treatment strategy in chronic obstructive pulmonary disease: How to change the course of the disease

COPD is a pulmonary disease with a systemic impact. The goals of COPD assessment are to determine the severity of the disease to guide management.

Smoking cessation is a prime objective at all the stages of the disease to modify the long-term decline in lung function, reduce the COPD symptoms, and the frequency of exacerbations, improve health status and reduce mortality.

The bronchodilators are central in the pharmacologic management of COPD. Long-acting bronchodilators are indicated as maintenance treatment to relieve COPD symptoms (particularly dyspnea) despite regular use of short-acting bronchodilators. Long-acting bronchodilators reduce the exacerbation rate. The choice between a long-acting β_2 -adrenergic and an anticholinergic depends on the patient's perception of symptom relief.

Points essentiels

La BPCO est une maladie pulmonaire avec un retentissement systémique dont il est nécessaire d'évaluer la sévérité avant de décider et initier une stratégie thérapeutique.

Le sevrage tabagique est primordial quel que soit le stade de la maladie, pour ralentir le déclin de la fonction respiratoire, améliorer les symptômes, réduire la fréquence des exacerbations, améliorer la tolérance à l'effort et diminuer la mortalité globale.

Les bronchodilatateurs ont une place essentielle dans la prise en charge médicamenteuse de la BPCO. Les bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action sont indiqués lorsque la symptomatologie persiste (notamment la dyspnée) malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Ils modifient l'évolution au long cours de la maladie, notamment en réduisant la fréquence des exacerbations

Le choix entre un β 2-adrénergique et un anticholinergique est fonction du bénéfice symptomatique individuel.



The inhaled corticoids are only indicated in COPD combined with long-acting β_2 -adrenergic in patients with severe COPD and a history of repeated exacerbations, who have significant symptoms despite therapy with bronchodilators. The combination of an inhaled corticosteroid with a long-acting β_2 -agonist reduces the exacerbation rate.

The rehabilitation should be offered to all patients with dyspnea, exercise intolerance, or limitation in everyday activities related to COPD despite optimal pharmacological therapy and management of co-morbidities. Pulmonary rehabilitation is a multidisciplinary and tailored management of the COPD patients which enable to optimize exercise capacity, social reintegration, autonomy, reduce health care costs by decreasing the exacerbation rate, urgent visits and duration of hospitalisation.

The rehabilitation is not just focusing on the improvement of exercise capacity, but also seeks sustained behavioural changes that are needed to achieve real improvement in health status and quality of life. Pulmonary rehabilitation is also an excellent opportunity for education which is critical in the healthcare pathway.

Les corticoïdes ne sont indiqués que sous forme d'associations fixes avec un β_2 -adrénergique de longue durée d'action par voie inhalée chez des patients ayant des exacerbations répétées malgré un traitement continu par bronchodilatateur. L'association d'un corticoïde inhalé à un β_2 -adrénergique de longue durée d'action permet de réduire la fréquence des exacerbations modérées à sévères.

La réhabilitation devrait être proposée à tout patient qui a une dyspnée, une intolérance à l'exercice, ou une limitation de ses activités quotidiennes liées à la BPCO malgré un traitement médicamenteux optimal de sa maladie et des éventuelles comorbidités. Par une prise en charge multidisciplinaire et individualisée, elle permet d'optimiser les performances physiques, l'insertion sociale, l'autonomie et diminue la consommation de soins en réduisant les exacerbations, les consultations en urgence et la durée des hospitalisations.

Les objectifs de la réhabilitation ne se limitent pas à l'obtention d'une augmentation de la capacité fonctionnelle d'effort mais aussi à des changements durables de comportement nécessaires à une amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie du patient. C'est un moment privilégié pour l'éducation thérapeutique, essentielle dans le parcours de soin du patient souffrant de BPCO.

a stratégie thérapeutique au long cours dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est détaillée par la Société de pneumologie de langue française (SPLF) dans ses recommandations publiées en 2010 [1], auxquelles s'ajoutent un quide « Parcours de soins » décrivant la prise en charge des patients souffrant de BPCO publié le 11 juin 2014 par le collège de la Haute Autorité de santé (HAS), comportant trois documents : le guide parcours de soins BPCO, les points critiques du parcours de soins BPCO et le schéma parcours de soins BPCO [2–4]. À ces documents qui témoignent de la multiplicité et de la complémentarité des approches de cette pathologie, du patient et de sa prise en charge thérapeutique, on peut ajouter les dernières recommandations de la HAS sur les bonnes pratiques du sevrage tabagique publiées fin 2013 [5], ainsi que la fiche « points clés et solutions » sur la mise en œuvre de la réhabilitation respiratoire publiée en mai 2014 [6]. Tous ces documents attestent de l'intérêt du corps médical et des autorités de santé pour le fardeau de santé publique que représente la BPCO, source majeure de mortalité, de handicap et de dépenses de santé. Le texte qui suit est fondé sur les recommandations de la SPLF, les documents des autorités de santé (HAS, ANSM et Agence européenne du médicament [EMA]) et sur l'analyse de références bibliographiques complémentaires.

Évaluer la sévérité de la BPCO pour décider de la stratégie thérapeutique

La BPCO est une maladie hétérogène dont il est nécessaire d'évaluer la sévérité avant de décider et d'initier une stratégie thérapeutique (*encadré 1*).

La vérification d'une obstruction bronchique (rapport VEMS/CVF < 70 %) est indispensable au diagnostic. Les stades de sévérité (I à IV) sont définis sur le niveau de l'obstruction bronchique mesuré par le volume expiratoire maximal seconde (VEMS), exprimé en pourcentage de la valeur théorique. Au stade I (VEMS \geq 80 %), les patients sont pas ou peu dyspnéiques. Au stade II (50 % \leq VEMS < 80 %), une dyspnée d'effort est fréquente. Au stade III (30 % \leq VEMS < 50 %), la dyspnée se traduit souvent par une diminution de la capacité d'exercice et une fatigue. Au stade IV (VEMS < 30 %), la qualité de vie est très altérée par une dyspnée survenant pour des efforts minimes de la vie courante, voire au repos.

Cependant, l'intensité de la dyspnée est non seulement mal corrélée avec ces stades de sévérité mais aussi fréquemment sous-évaluée. Il est donc important d'utiliser des outils spécifiques comme l'échelle modifiée du *Medical Research Council* (mMRC) qui comporte cinq stades : stade 0, dyspnée pour des efforts soutenus (montée de 2 étages) ; stade 1, dyspnée lors de la marche rapide ou en pente ; stade 2, dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ; stade 3,

ENCADRÉ 1

Les outils d'évaluation de la sévérité de la BPCO

- VEMS : quatre stades de sévérité de l'obstruction.
- Intensité de la dyspnée (échelle modifiée du MRC) : cinq stades de sévérité.
- Questionnaires d'évaluation du retentissement global de la BPCO :
 - questionnaire CAT (COPD Assessment Test): six questions, score sur 40 points,
 - questionnaire CCQ (Clinical COPD Questionnaire): dix questions, score sur six points.
- Fréquence et sévérité des exacerbations.
- Index BODE (score sur 10 points) qui prend en compte le VEMS, la capacité d'exercice (test de marche de six minutes), le score de dyspnée (échelle modifiée du MRC) et l'index de masse corporelle.

MRC : Medical Research Council ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat ; stade 4, dyspnée au moindre effort.

Le handicap lié à la sévérité de la BPCO doit aussi être évalué, notamment l'impact sur les activités sociales. Plusieurs autoquestionnaires simples et courts peuvent contribuer à l'évaluation du retentissement global de la maladie. Deux ont fait l'objet d'une validation internationale incluant la France : le questionnaire CAT (COPD Assessment test), qui a même fait l'objet d'une validation spécifique en langue française [7], et le CCQ (Clinical COPD Questionnaire). Tous deux sont intégrés dans les recommandations internationales GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease) sur la prise en charge de la BPCO [8]. Enfin, le nombre d'exacerbations par an, c'est-à-dire les périodes d'aggravation aiguë des symptômes, non systématiquement d'origine infectieuse, qui ont justifié une intervention médicale, doit être pris en compte. Selon l'étude ECLIPSE, la fréquence annuelle des exacerbations est stable sur plusieurs années chez un même patient ; environ un quart des patients ne fait aucune exacerbation de BPCO en trois ans mais un quart en fait au moins quatre sur cette même période [9]. Ce dernier quart correspond aux patients considérés comme des « exacerbateurs » fréquents. Le risque d'exacerbation est d'autant plus élevé que le VEMS est diminué et qu'il existe des symptômes de reflux gastro-œsophagien [9,10].

L'évaluation de la sévérité de la BPCO selon le niveau d'obstruction bronchique, la dyspnée et/ou le retentissement global de la maladie (score CAT), et la fréquence des exacerbations a

conduit à un nouveau classement des patients selon quatre catégories dans les recommandations internationales GOLD en 2011 [8]. Ce classement et sa déclinaison en stratégies thérapeutiques n'ont pas été entérinés par la SPLF [11] et la HAS, et ne seront pas décrits dans cet article.

Outre l'atteinte respiratoire, la BPCO peut avoir des conséquences systémiques ayant un impact pronostique comme la dénutrition, l'atteinte musculaire, un syndrome anxiodépressif avec un retentissement sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie. Ainsi, l'index de BODE qui prend en compte l'obstruction bronchique avec le VEMS, la capacité d'exercice (test de marche de six minutes), les symptômes avec le score de dyspnée et l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur au seul VEMS pour prédire la mortalité.

Stratégie thérapeutique au long cours

Les objectifs de la prise en charge sont résumés dans l'encadré 2 [1,2]. Deux composantes ont souvent été opposées : les objectifs symptomatiques (dyspnée, tolérance à l'exercice, qualité de vie) et la modification de « l'histoire naturelle » de la maladie (mortalité, déclin fonctionnel respiratoire). Cette opposition est discutable car l'évolution des symptômes sur le long terme fait partie de l'histoire naturelle, tandis que les exacerbations font partie des objectifs symptomatiques tout en représentant une composante de l'histoire naturelle. La tendance actuelle est donc plutôt de distinguer le soulagement des symptômes et la réduction du risque futur (mortalité, dégradation fonctionnelle, exacerbations). Considérés dans la durée, l'un et l'autre participent à décrire le cours de la maladie tel qu'il est envisagé dans cet article.

Le traitement de la BPCO comporte trois volets complémentaires : la réduction ou l'arrêt des facteurs de risque

ENCADRÉ 2

Objectifs de la prise en charge de la BPCO

- Réduire la mortalité.
- Limiter le handicap en soulageant les symptômes et la qualité de vie.
- Améliorer la tolérance à l'exercice.
- Réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations.
- Ralentir la dégradation progressive de la fonction respiratoire, et donc le risque d'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique.
- Tout en minimisant le risque d'effets indésirables des traitements.

D'après les recommandations de la SPLF, de la HAS et du groupe GOLD [1,6,8].



(tabagisme pour l'essentiel, hors exposition professionnelle éventuelle qu'il faudra rechercher), le traitement symptomatique médicamenteux, essentiellement basé sur des médicaments par voie inhalée, et la réhabilitation respiratoire.

Comme dans toute pathologie chronique, l'implication du patient dans sa prise en charge est essentielle. Elle devra être recherchée et renforcée à travers une démarche participative sur ses attentes, ses motivations et capacités à modifier son mode de vie, les éléments majeurs de sa prise en charge thérapeutique et les modalités de son suivi.

Sevrage tabagique

La diminution des facteurs de risque est une composante essentielle de la prise en charge de la BPCO. Le sevrage tabagique est primordial, quel que soit le stade de la maladie, pour ralentir le déclin accéléré de la fonction respiratoire, améliorer les symptômes, réduire la fréquence des exacerbations, améliorer la tolérance à l'effort, et diminuer la mortalité globale mais également la mortalité par cancer bronchopulmonaire et de cause cardiovasculaire [1,5]. Dans la BPCO, les stratégies d'aide au sevrage ne diffèrent pas de celles utilisées en population générale, mais l'objectif du sevrage est d'importance particulière compte tenu de son retentissement respiratoire. De plus, la consommation quotidienne de cigarettes et la dépendance sont volontiers élevées chez les patients qui continuent de fumer malgré un diagnostic et des symptômes de BPCO [12].

Le médecin généraliste est le partenaire incontournable pour réussir les quatre étapes clé vers le sevrage : dépister le tabagisme, évaluer la dépendance et la motivation à l'arrêt, accompagner l'arrêt de manière efficace et proposer le meilleur suivi pour prévenir les rechutes [5]. Le simple fait de poser la question du tabagisme à chaque consultation et, en cas de réponse positive, proposer une aide au sevrage a fait la preuve de son efficacité [1,5]. Les motivations à l'arrêt du tabagisme doivent être explorées, notamment à l'aide d'outils tels que le modèle de Prochaska et DiClemente ou plus simplement par une échelle visuelle analogique [5]. Le degré de dépendance physique peut être évalué par le test de Fagerström [5]. Des troubles psychiques associés (états dépressifs et anxieux) doivent être recherchés car ils diminuent les chances de succès et justifient une attention particulière lors du sevrage compte tenu du risque d'aggravation. Le test de Fagerström et un suivi de l'anxiété et de la dépression sont disponibles dans un dossier de tabacologie gratuit (www.inpes.sante.fr). Le tabagisme de l'entourage fait partie intégrante de l'évaluation. L'existence d'autres addictions devra être recherchée, telles que l'alcool (questionnaire CAGE-DETA) et le cannabis (questionnaire CA) [5].

Un accompagnement psychologique et motivationnel est la base de la prise en charge du patient lors de consultations spécifiquement consacrées à l'arrêt du tabagisme. Le patient doit recevoir l'information la plus complète possible sur les méthodes de sevrage et, en cas de dépendance au tabac, sur les traitements médicamenteux.

Substituts nicotiniques

Si le niveau de dépendance le justifie, il est recommandé de prescrire les substituts nicotiniques en première intention avec adaptation de la posologie en fonction des symptômes [1,5]. La combinaison d'un timbre transdermique avec une forme d'administration rapide (gomme à mâcher, comprimés, inhaleur, spray buccal) est plus efficace qu'une seule forme d'administration. Seuls ces médicaments sont remboursés sur la base d'un forfait de 50 €, porté à 150 € pour les patients bénéficiaires de la CMU et les femmes enceintes.

Cigarette électronique

La HAS, et tout récemment l'OMS (rapport août 2014), considèrent que l'efficacité et l'innocuité de la cigarette électronique n'ont pas été suffisamment documentées à ce jour pour la recommander comme outil d'aide à l'arrêt du tabac [6]. Toutefois, du fait de sa toxicité beaucoup moins forte qu'une cigarette, son utilisation ne doit pas être découragée chez un fumeur qui souhaite arrêter mais devrait s'intégrer dans une stratégie personnalisée et adaptée de sevrage en accord avec le médecin traitant. Les utilisateurs de la cigarette électronique sont principalement des candidats à l'arrêt ou à la réduction des risques liés au tabagisme, même si par ailleurs des motifs économiques sont aussi invoqués [13]. Une étude récente montre que la cigarette électronique, avec ou sans nicotine, conduit à des résultats similaires au timbre nicotinique dans le sevrage tabagique mais pour autant la place de la cigarette électronique reste à préciser [14]. De plus, l'impact de la cigarette électronique sur le processus inflammatoire impliqué dans l'atteinte des voies aériennes dans la BPCO reste à évaluer.

Traitements médicamenteux

La varénicline, agoniste partiel des récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$, peut être proposée en deuxième intention en cas d'échec du sevrage à l'aide des substituts nicotiniques [1,5]. Le traitement initial dure 12 semaines avec une extension possible de 12 semaines supplémentaires, notamment si le sevrage est obtenu à la fin de la période initiale. Le patient et son entourage devront être informés des risques fréquents, en particulier de nausées, de rhinopharyngite et d'insomnies, et plus rarement d'agressivité, de troubles dépressifs, voire d'idées suicidaires. Ces modifications du comportement et de l'humeur doivent conduire à l'arrêt du traitement [5,15]. Le bupropion, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline/dopamine, a un rapport efficacité/tolérance qui pourrait le positionner en troisième intention [1,5,16]. Le traitement dure de 7 à 9 semaines et expose à des risques de troubles



neuropsychiatriques (insomnies fréquentes, angoisse), neurologiques (vertiges, convulsions; des antécédents de convulsion contre-indiquent la prescription) et d'hypertension artérielle. La survenue de dépression dans le cadre d'un traitement par bupropion pour sevrage tabagique est fréquente mais rarement associée à un comportement suicidaire.

Thérapies cognitivo-comportementales

Elles peuvent contribuer au sevrage et à prévenir les rechutes; elles nécessitent une formation spécifique. Cependant, pour les fumeurs souffrant de BPCO, ces thérapies seules ne paraissent pas plus efficaces que le simple conseil d'arrêt, et doivent donc être associées à une aide médicamenteuse au sevrage [12]. Par ailleurs, il existe des outils d'aide au sevrage sans contact direct avec un professionnel de santé: lien téléphonique d'aide à l'arrêt (3989, Tabac Info Service), et site internet dédié à l'arrêt du tabac (tabac-info-service.fr).

Traitements médicamenteux au long cours

Il repose presque exclusivement sur les médicaments par voie inhalée de longue durée d'action. Le bon usage de ces médicaments nécessite d'enseigner au patient les modalités d'utilisation des dispositifs et, à chaque consultation, de vérifier le bon usage du dispositif et la technique d'inhalation. Dans la BPCO, la technique d'inhalation est deux fois plus souvent incorrecte chez les patients de plus de 60 ans, et quatre fois plus chez ceux de plus de 80 ans [17]. Les comorbidités liées à l'âge (notamment ostéo-articulaires et psychocognitives) peuvent rendre plus difficile l'apprentissage et l'usage des dispositifs d'inhalation. La mauvaise utilisation et/ou une mauvaise observance contribuent à un moins bon contrôle des symptômes, à une augmentation du risque d'exacerbation, de visites aux urgences, d'hospitalisation et même de décès [18,19]. Il est donc nécessaire d'adapter la prescription du traitement aux attentes et capacités du patient. Une démarche de prise de décision partagée avec le patient quant au choix du dispositif d'inhalation pourrait améliorer l'observance des traitements (figure 1) [20].

Bronchodilatateurs

Ils ont une place essentielle dans la prise en charge médicamenteuse de la BPCO [1,2]. Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action, agonistes β_2 -adrénergiques ou anticholinergiques, sont essentiellement utilisés à la demande dans les

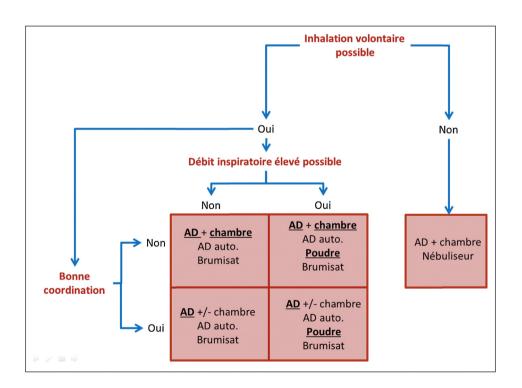


FIGURE 1

Schéma de choix d'un dispositif d'inhalation selon les capacités des patients

Les éléments en gras soulignés sont ceux dont le choix doit impérativement tenir compte des capacités des patients. Si l'inhalation volontaire est impossible, les traitements doivent être administrés par un tiers. D'après [20]. AD : aérosol-doseur ; AD auto. : aérosol-doseur auto-déclenché ; chambre : chambre d'inhalation intégrée ou ajoutée au dispositif ; Poudre : inhalateur de poudre sèche unidose (capsules) ou multidose ; Brumisat : dispositif Respimat.



formes légères de BPCO peu symptomatiques (stade I). Les bronchodilatateurs de longue durée d'action sont plus appropriés pour le traitement de fond au long cours.

Les bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action (12 ou 24 heures, *tableau I*) sont indiqués lorsque la symptomatologie persiste (notamment la dyspnée) malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Ils diminuent la dyspnée, améliorent la tolérance à l'effort et la qualité de vie, et réduisent la fréquence des exacerbations. Ils

ne modifient pas ou peu le déclin de la fonction respiratoire. Une réduction de la mortalité toute cause, observée avec le tiotropium, mériterait d'être confirmée chez les patients les plus à risque [21,22].

Le choix entre un β_2 -adrénergique et un anticholinergique est fonction du bénéfice symptomatique individuel. L'évaluation de ce bénéfice ne peut se limiter à la mesure de l'augmentation du VEMS, notamment lors d'un test de réversibilité de l'obstruction bronchique, car ce paramètre spirométrique est peu

TABLEAU | Bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action

DCI	Nom ¹	Indication dans la BPCO - Libellé AMM	Posolog
Anticholinergiques			
Glycopyrronium	Seebri Breezhaler [®] 44 μg (poudre unidose)	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	1/jour
Uméclidinium	Incruse Ellipta [®] 55 μg (poudre multidose) ¹	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive ²	
Tiotropium	Spiriva [®] 18 μg (Handihaler : poudre unidose) Spiriva Respimat [®] 2,5 μg (2 inh./prise), (brumisateur multidose)	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients ayant une	
Aclidinium	Genuair [®] 322 μg, Eklira [®] /Bretaris (poudre multidose) ¹	bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	2/jour
β_2 -adrénergiques			
Indacatérol	Onbrez Breezhaler $^{(\!R\!)}$, 150 et 300 μg (poudre unidose) Oslif Breezhaler $^{(\!R\!)}$ 150 et 300 μg (poudre unidose)	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive	1/jour
Olodatérol	Striverdi Respimat $^{\otimes}$ 2,5 μg (2 inh./prise), (brumisateur multidose) 1	Traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive	
Formotérol	Asmelor Novolizer [®] 12 μg (poudre multidose)	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action	2/jour
	Formoair [®] 12 μg (AD multidose) Atimos [®] 12 μg (AD multidose) ¹	Traitement de l'obstruction bronchique au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive	
	Foradil [®] 12 µg (poudre unidose)		
	Oxis Turbuhaler $^{ extbf{ iny B}}$ 12 μg (poudre multidose) 1	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique dans la BPCO	
Salmétérol	Serevent [®] 25 μg (AD multidose) Serevent Diskus [®] 50 μg (poudre multidose)	Traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive	2/jour

AD : aérosol-doseur ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

² Libellé de l'AMM européenne. Libellé AMM France non publié à ce jour.



¹ En italique : spécialités non commercialisées à ce jour en France.

TABLEAU ||
Associations fixes de bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action

DCI	Nom ¹	Indication dans la BPCO - Libellé AMM	Posologie
Associations fixes	32-adrénergique + anticholinergique		
Indacatérol + Glycopyrronium	Ultibro Breezhaler [®] 85 μg indacatérol/43 μg glycopyrronium (poudre unidose)	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive	1/jour
Vilantérol + Uméclidinium	Anoro Ellipta [®] 22 μg vilantérol/65 μg uméclidinium (poudre multidose)	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive ²	

AMM : autorisation de mise sur le marché ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

corrélé à l'amélioration clinique [23]. D'autres paramètres explorant les voies aériennes distales et la distension pulmonaire pourraient être utiles mais ils ne sont pas encore validés dans ce contexte et ne font pas partie de la pratique courante. Trois agonistes β₂-adrénergiques (formotérol, salmétérol, indacatérol) et deux anticholinergiques (tiotropium, glycopyrronium) ont une AMM en France et sont commercialisés. L'aclidinium, autre anticholinergique, a également une AMM. Cependant, faute d'une étude comparative directe d'une durée suffisante avec le tiotropium et bien que les résultats d'une méta-analyse en réseau confirme l'efficacité bronchodilatatrice similaire des deux produits, l'aclidinium n'a pas obtenu à ce jour de remboursement et n'est pas commercialisé en France. Une AMM européenne vient d'être accordée à l'olodatérol, un nouvel agoniste β_2 -adrénergique, et à l'uméclidinium, un nouvel anticholinergique (tableau I).

L'efficacité sur les symptômes, la qualité de vie et la prévention des exacerbations est globalement du même ordre pour ces médicaments. La réduction des exacerbations est un critère important d'efficacité qui permet de considérer que ces médicaments modifient le cours de la maladie. Bien qu'une étude récente de grande ampleur ait pu montrer des différences sur la survenue d'exacerbations en faveur du tiotropium par rapport au salmétérol [24], la pertinence clinique de ces différences est incertaine. Il en est de même des différences en faveur de l'indacatérol sur la qualité de vie par rapport au tiotropium ou sur la réduction de la dyspnée par rapport au tiotropium et au salmétérol.

Chez les patients qui reçoivent un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action, un traitement par bronchodilatateur de courte durée d'action peut être prescrit à la demande pour soulager des accès dyspnéiques en privilégiant l'autre classe pharmacologique de bronchodilatateur. En cas de réponse cliniquement insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action après vérification du bon usage du système d'inhalation, on peut changer de molécule (si la première instituée n'a apporté aucun bénéfice) ou envisager d'associer deux molécules (si la première instituée a eu une efficacité jugée réelle mais insuffisante). Les bénéfices des associations de bronchodilatateurs de longue durée d'action sont essentiellement observés sur la fonction respiratoire (VEMS). Une seule association fixe d'un anticholinergique et d'un β_2 -adrénergique dispose d'une AMM en France à ce jour (indacatérol/glycopyrronium) (tableau II). L'intérêt clinique de l'association fixe a été jugé important par les autorités de santé pour en accorder le remboursement, uniquement chez les patients avec une BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium, administrés séparément. D'autres associations de ce type ont déjà obtenu une AMM européenne (vilantérol/uméclidinium) ou sont en cours de demande d'une AMM (olodatérol/tiotropium) ; dans tous les cas, il s'agit de traitements de seconde ligne (tableau II).

Les effets indésirables les plus fréquents des β_2 -adrénergiques aux posologies recommandées sont des tremblements des extrémités, céphalées, palpitations, gêne oropharyngée et crampes musculaires habituellement transitoires. Les hypokaliémies et les hyperglycémies sont peu fréquentes et leur incidence est globalement du même ordre que celle observée sous placebo.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec les anticholinergiques est la sécheresse buccale qui survient chez un peu moins de 5 % des patients. Concernant les effets systémiques de type atropinique, des dysuries ont été rapportées avec une fréquence plus grande que sous placebo mais pas les rétentions urinaires. Ces évènements restent rares, notamment



¹En italique : spécialités non commercialisées à ce jour en France.

² AMM européenne. Libellé AMM France non publié à ce jour.

du fait du faible passage systémique de ces médicaments inhalés [25]. L'éventualité d'effets délétères cardiovasculaires, voire une surmortalité avec le tiotropium administré via le Respimat[®], a été évoquée mais les données récentes, notamment celles de deux études cliniques de grande ampleur, sont rassurantes, montrant même une réduction des évènements et de la mortalité cardiovasculaires avec le tiotropium [26,27]. Les nébulisations de fortes doses de bronchodilatateurs ne sont pas recommandées dans la BPCO à l'état stable; la prescription de nébulisations dans ce contexte est réservée aux spécialistes en pneumologie.

Associations fixes d'un β_2 -adrénergique et d'un corticoïde inhalé

Les corticoïdes inhalés seuls n'ont pas d'AMM en France dans la BPCO. Contrairement à l'asthme, ils ne sont indiqués que sous forme d'associations fixes avec un β_2 -adrénergique de longue durée d'action et seulement chez des patients ayant des exacerbations répétées malgré un traitement continu par bronchodilatateur et, selon les associations fixes, ayant un VEMS inférieur à 50 %, 60 % ou 70 % des valeurs théoriques (après bronchodilatateur dans ce dernier cas) ($tableau\ III$) [28,29]. Dans une étude sur trois ans, l'association d'un corticoïde inhalé à un β_2 -adrénergique de longue durée d'action n'a pas permis une réduction significative de la mortalité par rapport au

 β_2 -adrénergique de longue durée d'action utilisé seul ; seule une tendance n'atteignant pas la signification statistique était notée versus placebo. Par contre, l'association a permis de réduire la fréquence des exacerbations modérées à sévères [30] et d'améliorer la qualité de vie sans toutefois atteindre le seuil de pertinence clinique [29].

Les effets secondaires des corticostéroïdes inhalés sont surtout locaux : candidoses, dysphonie. Toutefois, la possibilité d'effets généraux aux posologies recommandées dans la BPCO ne doit pas être négligée. Notamment, les corticoïdes inhalés augmentent le risque d'infections respiratoires basses, en particulier de pneumonies, sans conséquence sur la mortalité. Il est par ailleurs important de rappeler que la sévérité de l'obstruction bronchique et le tabagisme sont des facteurs indépendants de risques d'infections respiratoires basses et de pneumonies. Le risque de développer une pneumonie sous corticothérapie inhalée est plus élevé chez les patients dès l'âge de 55 ans, avec un VEMS inférieur à 50 % de la valeur théorique, une dyspnée de stade 3 et 4 (MMRC) et si l'IMC est inférieur à 25 kg/m². La survenue d'une pneumonie chez un patient atteint de BPCO doit conduire à réévaluer la pertinence du traitement comportant un corticoïde inhalé [31–33]. Une réduction de la densité osseuse voire une ostéoporose et une augmentation du risque de fracture ont été aussi suggérées. Ces données n'ont pas été confirmées dans l'étude TORCH sur

TABLEAU III
Associations fixes inhalées d'un bronchodilatateur de longue durée d'action et d'un corticoïde

DCI	Nom ¹	Indication dans la BPCO - Libellé AMM	Posologie
β2-adrénergique + corticoi	'de		
Vilantérol + furoate de fluticasone	Relvar Ellipta [®] 92 µg fluticasone f./22 µg vilantérol (poudre multidose) ¹	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique, et ayant des antécédents d'exacerbations répétées malgré un traitement bronchodilatateur continu²	1/jour
Salmétérol + propionate de fluticasone	Sérétide Diskus [®] 500 μg fluticasone p./50 μg salmétérol (poudre multidose)	Traitement symptomatique de la BPCO chez les patients dont le VEMS (mesuré avant administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, et ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	– 2/jour
Fumarate de formotérol + budésonide	Symbicort Turbuhaler [®] 200 μg budésonide/6 μg formotérol (2 inh./prise) 400 μg budésonide/12 μg formotérol (1 inh./prise) (poudre multidose)	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	

AMM : autorisation de mise sur le marché ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

²Libellé AMM : traduction du libellé de l'AMM européenne. Libellé AMM ANSM France non publié à ce jour.



¹En italique : spécialités non commercialisées à ce jour en France.

trois ans de suivi [34]. Un risque accru de fragilité cutanée est bien démontré [35]. Concernant le risque de cataracte, il serait essentiellement observé chez les patients traités par corticoïdes inhalés et recevant des cures de corticothérapie orale [36]. Il n'y a pas assez d'études comparatives pour préciser la place des associations fixes d'un corticoïde inhalé et d'un β_2 -adrénergique de longue durée d'action par rapport à un anticholinergique de longue durée d'action, ou de l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action [37,38]. Force est donc d'en rester aux indications mentionnées précédemment (tableaux I–III).

Enfin, les corticoïdes par voie générale au long cours ne sont pas recommandés dans les BPCO à l'état stable et sont même contre-indiqués, notamment du fait des effets secondaires fréquents et majeurs. Il a ainsi été montré que la corticothérapie orale est associée à une réduction des bénéfices de la réhabilitation et à une surmortalité.

Théophyllines

Il existe peu de preuve que les dérivés xanthiques puissent modifier le cours de la maladie. Le mécanisme d'action pharmacologique de la théophylline reste à préciser aux concentrations d'intérêt thérapeutique. En effet, l'inhibition des phosphodiestérases classiquement mises en avant n'est obtenue qu'à des concentrations supra-thérapeutiques.

Une théophylline, par voie orale à libération prolongée, peut être prescrite en deuxième intention si le patient a de réelles difficultés à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si ces derniers améliorent insuffisamment la dyspnée après en avoir vérifié le bon usage. En effet, le rapport efficacité/tolérance de la théophylline est inférieur à celui des bronchodilatateurs inhalés. Dans une étude, de faibles doses de théophylline associées au salmétérol ont permis de réduire la fréquence des exacerbations par rapport à la théophylline utilisée seule, sans améliorer la fonction respiratoire ; ce résultat n'a pas été confirmé depuis [39].

Une bonne tolérance est souvent difficile à obtenir à posologie usuelle, compte tenu de la marge thérapeutique étroite et des variations de la pharmacocinétique d'élimination de la théophylline chez des patients âgés, tabagiques et polymédiqués. Les effets secondaires les plus fréquents sont des maux de tête, une insomnie, ou des nausées. Les effets indésirables plus sévères, mais beaucoup moins fréquents, comprennent l'apparition d'arythmies ventriculaires et atriales et un risque épileptique même en l'absence d'antécédents [40].

Vaccins

La vaccination grippale annuelle est recommandée chez les patients ayant une BPCO et il est aussi recommandé de vacciner par un vaccin polyosidique pneumococcique. Ces deux vaccinations sont recommandées chez les patients âgés et/ou atteints d'insuffisance respiratoire [1,2].

Autres médicaments

Des inhibiteurs spécifiques des phosphodiestérases de type 4 (iPDE4, roflumilast) réduisent la fréquence des exacerbations chez les patients exacerbateurs rapportant des symptômes de bronchite chronique et porteurs d'une obstruction bronchique sévère (VEMS < 50 %). Ils n'ont pas fait la preuve d'autres effets cliniquement pertinents (notamment en termes de qualité de vie) et leur place dans la stratégie n'est pas établie. Bien que disposant de l'AMM, le roflumilast n'a pas obtenu le remboursement en France.

Des macrolides administrés au long cours pourraient eux-aussi réduire la fréquence des exacerbations chez certains patients, qui restent toutefois à identifier précisément. De plus, leur tolérance au long cours notamment sur les plans microbiologique (survenue d'infections à germes résistants), cardiovasculaire et auditif reste à explorer plus en détail. Ces agents (azithromycine, notamment) n'ont donc pas d'AMM dans cette indication.

Des mucomodificateurs (carbocistéine, N-acétylcystéine) administrés au long cours ont eux-aussi montré leur capacité à diminuer la survenue d'exacerbations, sans autre bénéfice clinique mis en évidence. Ils semblent surtout efficaces dans des populations asiatiques et/ou chez des patients ne recevant pas les traitements actuellement recommandés. Ces agents n'ont donc pas, eux non plus, d'AMM dans le traitement au long cours de la BPCO.

Enfin, des données antérieures exploratoires (analyses post hoc d'essais contrôlés, études observationnelles) ont suggéré que les statines pourraient agir sur les exacerbations, voire la mortalité respiratoire, chez les patients atteints de BPCO. Un essai randomisé très récent s'est toutefois révélé négatif, excluant l'indication d'agents de cette famille chez les patients atteints de BPCO, sauf bien sûr dans le cadre de leurs indications cardiovasculaires et métaboliques.

Réhabilitation respiratoire

Insuffisamment prescrite, la réhabilitation respiratoire est une composante majeure du traitement des patients atteints de BPCO [1,6]. Elle doit être proposée dès le stade 2 en cas de dyspnée malgré un traitement médicamenteux optimal. La période au décours immédiat d'une hospitalisation pour exacerbation semble un moment privilégié ; en effet, l'exacerbation entraîne une sédentarité accrue pendant au moins un mois après l'hospitalisation et une réhabilitation précoce diminuerait le nombre de ré-adminissions voire la mortalité. L'intérêt de débuter la réhabilitation au cours de l'hospitalisation pour exacerbation est incertain [41].

La réhabilitation réduit la dyspnée, améliore la tolérance à l'effort et la qualité de vie, l'anxiété et la dépression, diminue la consommation de soins en réduisant les exacerbations, les consultations en urgence et la durée des hospitalisations [1].



C'est un programme multidisciplinaire, individualisé selon les besoins et demandes du patient, incluant un réentraînement à l'effort, une prise en charge nutritionnelle, psychologique et sociale, et une éducation thérapeutique. Cette approche multidisciplinaire est nécessaire en regard des conséquences systémiques de la BPCO (dénutrition, atteinte musculaire, syndrome dépressif, sédentarité) qui retentissent sur la dyspnée, la qualité de vie, la tolérance à l'effort et contribuent à la spirale du déconditionnement. La réhabilitation ne modifie pas la sévérité de l'obstruction bronchique mais peut permettre d'inverser à long terme la spirale du déconditionnement en modifiant le comportement du patient.

La prescription d'une réhabilitation peut émaner du pneumologue mais aussi du médecin traitant, voire être sollicitée par le patient. Dans tous les cas, un bilan préalable notamment cardiovasculaire est indispensable (idéalement, une épreuve d'effort cardiorespiratoire VO₂ max); un test de marche de six minutes, une évaluation nutritionnelle et psychosociale avec un diagnostic éducatif permettent de définir avec le patient ses objectifs.

Les modalités de la réhabilitation respiratoire doivent répondre aux besoins, contraintes et sévérité du patient ; le stage initial peut être réalisé en hospitalisation ou en ambulatoire, voire à domicile dans le cadre de réseaux de soins [1–3,6]. Les bronchodilatateurs de longue durée d'action et les associations fixes d'un β_2 -adrénergique et d'un corticoïde, prescrits dans le respect de leurs indications, peuvent contribuer à augmenter les résultats de la réhabilitation sur la tolérance à l'effort.

Le stage initial comporte au moins 12 séances (habituellement 20), sur une période de 6 à 12 semaines. Le rythme est de deux à trois séances par semaine en ambulatoire et jusqu'à cinq séances par semaine en hospitalisation. Ces séances comportent un réentraînement des membres inférieurs, mais aussi des membres supérieurs, en associant des exercices d'endurance et de force et, selon le résultat du bilan, un entraînement des muscles inspirateurs. En fonction du bilan initial, une prise en charge psychologique et nutritionnelle est réalisée. Une dénutrition (IMC < 20 kg/m²) est d'autant plus fréquente que le VEMS est abaissé et représente à elle seule un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité par BPCO indépendant de la sévérité de l'obstruction bronchique (VEMS) [1].

La réhabilitation est un moment privilégié pour l'éducation thérapeutique du patient mais cette dernière faisant partie du parcours de soin dans la BPCO doit être réalisée même en dehors de toute réhabilitation, par tous les professionnels de santé formés à l'éducation thérapeutique. Les objectifs sont définis avec le patient lors du diagnostic éducatif, parmi eux on peut citer la compréhension de la maladie et des symptômes avant-coureurs d'une exacerbation, le sevrage tabagique, l'explication des traitements de fond et de l'exacerbation avec mise en place d'un plan d'action personnalisé, les techniques d'utilisation des dis-

positifs d'inhalation des médicaments, l'apprentissage de la gestion de l'effort, drainage, activités de la vie journalière, éventuels dispositifs type oxygène, aérosol, ventilation non invasive. Enfin, la mise en place du maintien des acquis avec l'intégration dans le quotidien du patient après réhabilitation d'une activité physique personnalisée (vélo, marche, escaliers, voire chant, etc.), trois à cinq fois par semaine pendant 30 à 45 minutes. La pratique de ces activités physiques pourra être favorisée par les associations sport santé ou les associations de patients. Sans ce changement essentiel de comportement, le bénéfice de la réhabilitation ne perdure que quelques mois [6].

Autres traitements

Oxygénothérapie de longue durée, ventilation non invasive

En cas d'insuffisance respiratoire chronique, la nécessité d'une oxygénothérapie de longue durée ou d'une ventilation non invasive doit être précisément évaluée par le pneumologue. L'indication de l'oxygénothérapie de longue durée est strictement codifiée (encadré 3); utilisée plus de 15 heures par jour, elle augmente la survie, d'où l'importance majeure de l'évaluation et du renforcement de l'observance par tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge. Une étude récente suggère que la ventilation non invasive chez des patients souffrant d'une BPCO hypercapnique pourrait aussi réduire la mortalité [42]. L'oxygénothérapie et la ventilation non invasive ne seront pas détaillées plus avant dans cet article.

Réduction de volume pulmonaire

Chez les patients souffrant de BPCO sévère avec handicap important et distension pulmonaire majeure, des techniques

ENCADRÉ 3

Indications réglementaires de mise en route d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD) dans la BPCO

Chez les malades atteints de BPCO, l'OLD est indiquée lorsque, à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale (c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie), la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant, réalisée à deux reprises, a montré :

- soit une $PaO_2 \le 55 \text{ mmHg}$;
- soit une PaO₂ comprise entre 56 et 59 mmHg associée à :
 - une polyglobulie (hématocrite supérieur à 55 %),
 - et/ou des signes cliniques de cœur pulmonaire chronique,
 - et/ou une hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne \geq 20 mmHg),
 - et/ou une désaturation artérielle nocturne non apnéique, quel que soit le niveau de la PaCO₂.



de réduction du volume pulmonaire peuvent être envisagées en milieu très spécialisé. Leur objectif est essentiellement symptomatique, via l'amélioration de la mécanique ventilatoire. Il s'agit de techniques chirurgicales (résection des zones emphysémateuses apicales), réservées aux malades dont l'emphysème est hétérogène, prédominant aux apex (un effet sur la mortalité dans ces circonstances serait possible); et de techniques endoscopiques actuellement en cours d'évaluation.

Transplantation

Dans les cas les plus avancés, chez des patients âgés de moins de 60–65 ans, dépourvus de comorbidités majeures, une transplantation uni- ou bi-pulmonaire peut être envisagée. Toute la difficulté réside ici dans la sélection des candidats : certains malades pourtant très sévèrement atteints vivent de nombreuses années, tandis que 50 % des malades transplantés meurent dans les cinq ans suivant la greffe. Là encore, l'objectif principal est symptomatique, à évaluer au cas par cas avec le patient et son entourage dûment informés des suites possibles.

Conclusions

La BPCO ne peut être quérie mais une stratégie de prise en charge adaptée à la sévérité de la maladie peut en modifier le cours. L'arrêt du tabagisme est un élément essentiel à tous les stades de sévérité. Le traitement symptomatique médicamenteux, essentiellement basé sur des médicaments par voie inhalée, peut diminuer notablement le retentissement sur la vie quotidienne des malades et réduire l'incidence des exacerbations. Les bronchodilatateurs de longue durée d'action non seulement améliorent la symptomatologie, notamment la dyspnée, mais réduisent aussi la fréquence des exacerbations. L'ajout d'un corticoïde inhalé à un bronchodilateur β₂-adrénergique sous forme d'une association fixe est indiqué en cas d'exacerbations répétées malgré un traitement continu par bronchodilatateur. Chez les patients pour lesquels une classe de bronchodilatateur de longue durée d'action ne fournit pas une efficacité jugée suffisante (notamment sur les exacerbations), il n'est pas possible à l'heure actuelle de proposer des critères de choix précis entre l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action et l'association corticostéroïde inhalé + β₂-agonistes de longue durée d'action, en raison du manque de comparaisons directes entre ces agents. La réhabilitation respiratoire est une composante majeure du traitement non médicamenteux. Elle devrait faire partie intégrante de la prise en charge de tout patient qui a une dyspnée, une intolérance à l'exercice, ou une limitation de ses activités quotidiennes liées à la BPCO. La réhabilitation permet un réentraînement à l'exercice avec la reprise d'activités physiques adaptées et intégrées au quotidien du patient, gage du maintien du bénéfice à long terme. Il est donc nécessaire

ENCADRÉ 4

Proposition de prise en charge basée sur les objectifs thérapeutiques

À tous les stades, pour prévenir l'aggravation et les complications

- · Arrêt du tabac.
- Éducation, encouragement de la reprise ou du maintien de l'activité physique quotidienne et d'une alimentation équilibrée.
- Maîtrise des autres expositions environnementales (empoussiérages domestiques ou professionnels).
- Prise en charge des comorbidités.
- Vaccins (grippe, pneumocoque).
- Évaluation et renforcement de l'observance des traitements et du suivi
- Si traitements inhalés, vérification de la bonne technique d'utilisation.

Dyspnée, altération de la performance à l'exercice

- Bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA) à la demande.
- Si utilisation pluriquotidienne des BDCA : bronchodilatateurs de longue durée d'action (BDLA) (β_2 -agoniste ou anticholinergique).
- Selon l'efficacité clinique, changer ou associer le BDLA.
- Si dyspnée persistante sous BDLA(s) : réhabilitation.

Exacerbations

- BDLAs
- Associations fixes β₂-agoniste longue durée d'action + corticostéroïde inhalé.
- Éducation (reconnaissance et gestion des épisodes aigus), réhabilitation.

Insuffisance respiratoire chronique

- Oxygénothérapie de longue durée.
- · Ventilation non invasive.

d'adapter la prescription du traitement aux attentes et capacités du patient. Elle représente aussi un moment privilégié pour l'éducation thérapeutique, étape essentielle dans le parcours de soin du patient souffrant de BPCO. Un schéma général de prise en charge basée sur les objectifs thérapeutiques est proposé dans l'encadré 4.

Déclaration d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Source de financement : aucune.



Références

- [1] Société de pneumologie de langue française. Recommendations of the French Language Society of Pneumology on the management of COPD (update 2009). Presse Med 2010;39:895-8.
- [2] Haute Autorité de santé. Guide parcours de soin BPCO; 2014, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242507/fr/guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive [Accès le 30/09/2014].
- [3] Haute Autorité de santé. Points critiques du parcours de soin BPCO; 2014, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242507/fr/guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive [Accès le 30/09/2014].
- [4] Haute Autorité de santé. Schéma résumé du parcours de soin BPCO; 2014, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242507/fr/guide-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive [Accès le 30/09/2014].
- [5] Haute Autorité de santé. Recommandation de bonne pratique. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours; 2013, http://www.has-sante.fr/portail/ jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-aumaintien-de-labstinence-en-premier-recours [Accès le 30/09/2014].
- [6] Haute Autorité de santé. Comment mettre en œuvre la réhabilitation respiratoire pour les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ? Points clés et solutions;. 2014, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1744735/fr/comment-mettre-en-oeuvre-la-rehabilitation-respiratoire-pour-les-patients-ayant-une-bronchopneumopathie-chronique-obstructive [Accès le 30/09/2014].
- [7] Marchand E, Maury G. Evaluation of the COPD Assessment Test in patients with stable COPD. Rev Mal Respir 2012;29:391-7.
- [8] Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated January 2014; 2014, http://www.goldcopd.org [Accès le 30/09/2014].
- [9] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
- [10] Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B *et al.* Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1022-30.
- [11] Zysman M, Patout M, Miravitlles M, van der Molen T, Lokke A, Hausen T *et al.* COPD and perception of the new GOLD document in Europe. Workshop from the Société de

- pneumologie de langue française (SPLF). Rev Mal Respir 2014:31:499-510.
- [12] Underner M, Perriot J, Peiffer G. Sevrage tabagique du fumeur atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive. Rev Mal Respir 2014. <u>http://dx.doi.org/</u> 10.1016/j.rmr.2014.07.001 [sous presse].
- [13] Mathern G. La cigarette électronique : que sait-on ? Lett Pneumol 2014;2:47-51, http://www.edimark.fr/publications/ pdf_hd/11LPT_N2_0414.pdf.
- [14] Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1629-37.
- [15] Agence nationale de sécurité des médicaments. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du 19 septembre 2012; 2012, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ 1b81561784e289f209c2b3d2fd1b2f66.pdf [Accès le 30/09/2014].
- [16] Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD000031.
- [17] Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? Respiration 2008;75:18-25.
- [18] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. Thorax 2009;64:939-43.
- [19] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P *et al.* Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011;105:930-8.
- [20] Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC, Roche N, Agusti A, Lavorini F et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: towards a rational, rapid and effective approach. Respir Med 2013;107:1817-21.
- [21] Burgel PR, Paillasseur JL, Dusser D, Roche N, Liu D, Liu Y et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. Respir Res 2014;15:64.
- [22] Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:948-55.
- [23] Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S *et al.* Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. Respir Res 2011;12:6.
- [24] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM et al. Tiotropium versus salmeterol for the preven-

- tion of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364:1093-103.
- [25] Kesten S, Celli B, Decramer M, Leimer I, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:397-409.
- [26] Celli B, Decramer M, Leimer I, Vogel U, Kesten S, Tashkin DP. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010;137:20-30.
- [27] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med 2013;369:1491-501.
- [28] Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD006826.
- [29] Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network metaanalysis. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD010844.
- [30] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775-89.
- [31] Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur Respir J 2009;34:641-7.
- [32] 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. Respir Res 2009;10:59.
- [33] Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD010115.
- [34] Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. Chest 2009:136:1456-65.
- [35] Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. Chest 2004;126:1123-33.
- [36] Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. Ophthalmology 2009;116:652-7.
- [37] Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD007891.



- [38] Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomized, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med 2013;1:51-60.
- [39] ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K *et al.* Salmeterol plus
- theophylline combination therapy in the treatment of COPD. Chest 2001;119:1661-70.
- [40] Barnes PJ. Theophylline. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:901-6.
- [41] Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ *et al.* An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease:
- randomised controlled trial. BMJ 2014;349:q4315.
- [42] Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S *et al.* Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med 2014;2:698-705.

