



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH

Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary)



Prise en charge des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Recommandations de la Société de pneumologie de langue française (texte court)

S. Jouneau^{a,b,*}, M. Dres^{c,1}, A. Guerder^{d,1}, N. Bele^e,
A. Bellocq^f, A. Bernady^g, G. Berne^h, A. Bourdinⁱ,
G. Brinchault^j, P.R. Burgel^k, N. Carlier^l, F. Chabot^m,
J.M. Chavaillonⁿ, J. Cittee^g, Y.E. Claessens^o,
B. Delclaux^p, G. Deslée^q, A. Ferré^r, A. Gacouin^s,
C. Girault^t, C. Ghasarossian^u, P. Gouilly^v,
C. Gut-Gobert^w, J. Gonzalez-Bermejo^x, G. Jebrak^y,
F. Le Guillou^z, G. Léveiller^{aa}, A. Lorenzo^{ab},
H. Mal^{ac}, N. Molinari^{ad}, H. Morel^{ae}, V. Morel^{af},
F. Noel^{ag}, H. Pégliasco^{ah}, J.M. Perotin^q, J. Piquet^{ai},
S. Pontier^{aj}, A. Rabbat^{ak}, M. Revest^{al}, G. Reyckler^{am},
S. Stelianides^{an}, P. Surpas^{ao}, P. Tattevin^{al},
N. Roche^{ak,ap}

^a Groupe de travail des recommandations de la SPLF sur la prise en charge des exacerbations de BPCO, Société de pneumologie de langue française, 75006 Paris, France

^b IRSET UMR 1085, service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, université de Rennes 1, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France

* Corresponding author at: Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France.
E-mail address: stephane.jouneau@chu-rennes.fr (S. Jouneau).

¹ M. Dres and A. Guerder participated equally to the work.

- ^c Unité de réanimation médicale et surveillance continue, service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
- ^d Département « R3S », service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles-Foix, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75013 Paris, France
- ^e Service de réanimation polyvalente, centre hospitalier de la Dracénie, route de Montferrat, 83007 Draguignan, France
- ^f Service d'explorations fonctionnelles de la respiration, de l'exercice et de la dyspnée, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles-Foix, hôpital La Pitié-Salpêtrière, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
- ^g Service de pneumologie, polyclinique Côte Basque Sud, 64500 Saint-Jean-de-Luz, France
- ^h Service d'accueil et d'urgences, centre hospitalier Yves-Le-Foll, 22000 Saint-Brieuc, France
- ⁱ Inserm U1046, département de pneumologie et addictologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, 34090 Montpellier, France
- ^j Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France
- ^k Service de pneumologie, hôpital Cochin, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
- ^l Service de pneumologie, hôpital Cochin, université Paris Descartes, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
- ^m EA INGRES, département de pneumologie, hôpitaux de Brabois, université de Lorraine, CHU Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
- ⁿ Service de pneumologie, centre hospitalier Juan-les-Pins, 06606 Antibes cedex, France
- ^o Département de médecine d'urgence, centre hospitalier Princesse-Grace, 1, avenue Pasteur, 98012 Monaco, Monaco
- ^p Service de pneumologie et oncologie thoracique, centre hospitalier de Troyes, 101, avenue Anatole-France, 10003 Troyes cedex, France
- ^q Service des maladies respiratoires, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims, France
- ^r Service de réanimation médicale, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France
- ^s Inserm-CIC, service des maladies infectieuses et réanimation médicale, hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes, 35033 Rennes, France
- ^t UPRES EA 3830, service de réanimation médicale, groupe de recherche sur le handicap ventilatoire (GRHV), institut de recherche et d'innovation biomédicale (IRIB), hôpital Charles-Nicolle, hôpitaux de Rouen, faculté de médecine et de pharmacie, université de Rouen, CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex, France
- ^u Département de médecine générale, faculté de médecine Paris Descartes, site Cochin – bureau 2014, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
- ^v IFMK, 57 bis, rue de Nabécor, 54000 Nancy, France
- ^w Département de pneumologie et médecine interne, CHRU la Cavale-Blanche, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest cedex 2, France
- ^x Inserm, UMRS1158 neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, département « R3S », service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Charles-Foix, Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75013 Paris, France
- ^y Service de pneumologie B et de transplantations pulmonaires, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France
- ^z Cabinet de pneumologie, 3, rue Alphonse-de-Saintonge, 17000 La Rochelle, France
- ^{aa} Service de pneumologie, centre hospitalier Yves-Le-Foll, 22000 Saint-Brieuc, France
- ^{ab} Département de médecine générale, faculté médecine Paris Descartes, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
- ^{ac} Service de pneumologie B et transplantation pulmonaire, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France
- ^{ad} Inserm U1046, département de l'information médicale, hôpital La Colombière, 34090 Montpellier, France
- ^{ae} Service de pneumologie et oncologie thoracique, CHR d'Orléans, 14, avenue de l'Hôpital, CS 86709, 45067 Orléans cedex 2, France
- ^{af} Équipe mobile d'accompagnement et de soins palliatifs, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France
- ^{ag} Département de médecine générale, faculté de médecine, 63, rue Gabriel-Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France
- ^{ah} Clinique Ambroise-Paré, 20, rue Montgrand, 13006 Marseille, France

^{ai} Groupe hospitalier intercommunal Le Raincy-Montfermeil, 10, rue du Général-Leclerc, 93370 Montfermeil, France

^{aj} Unité de soins intensifs, service de pneumologie, hôpital Larrey, 24, chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse, France

^{ak} Service de pneumologie et soins intensifs respiratoires, hôpital Cochin, hôpitaux universitaires Paris Centre, université Paris-Descartes, AP-HP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^{al} CIC Inserm P0203, Inserm U 835, service des maladies infectieuses et réanimation médicale, université Rennes 1, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes, France

^{am} Services de pneumologie et de médecine physique, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgium

^{an} SSR pneumologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^{ao} Centre médical de Bayère, 30, route du Vieux-Château, 69380 Charnay, France

^{ap} Comité d'organisation des recommandations de la SPLF sur la prise en charge de la BPCO, Société de pneumologie de langue française, 75006 Paris, France

Received 5 June 2016; accepted 31 August 2016

Available online 25 May 2017

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease; COPD exacerbation; Bronchodilators; Corticosteroids; Healthcare management

Summary Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the chronic respiratory disease with the most important burden on public health in terms of morbidity, mortality and health costs. For patients, COPD is a major source of disability because of dyspnea, restriction in daily activities, exacerbation, risk of chronic respiratory failure and extra-respiratory systemic organ disorders. The previous French Language Respiratory Society (SPLF) guidelines on COPD exacerbations were published in 2003. Using the GRADE methodology, the present document reviews the current knowledge on COPD exacerbation through 4 specific outlines: (1) epidemiology, (2) clinical evaluation, (3) therapeutic management and (4) prevention. Specific aspects of outpatients and inpatients care are discussed, especially regarding assessment of exacerbation severity and pharmacological approach.

© 2017 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Bronchopneumopathie chronique obstructive ; Exacerbation de la BPCO ; Bronchodilatateurs ; Corticostéroïdes ; Organisation des soins

Résumé La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est la maladie respiratoire chronique dont le poids sur la santé publique est le plus grand par sa morbidité, sa mortalité et les dépenses de santé qu'elle induit. Pour les individus atteints, la BPCO est une source majeure de handicap du fait de la dyspnée, de la limitation d'activité, des exacerbations, du risque d'insuffisance respiratoire chronique et des manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Les précédentes recommandations de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) sur la prise en charge des exacerbations BPCO date de 2003. Se fondant sur une méthodologie adaptée de GRADE, le présent document propose une actualisation de la question des exacerbations de BPCO en développant un argumentaire couvrant quatre champs d'investigation : (1) épidémiologie, (2) évaluation clinique, (3) prise en charge thérapeutique et (4) prévention. Les modalités spécifiques de la prise en charge hospitalière et ambulatoire y sont discutées, particulièrement les aspects relevant de l'évaluation de la sévérité de l'exacerbation et de la prise en charge pharmacologique.

© 2017 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

English version

Introduction

Context

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the chronic respiratory disease with the most important burden on

public health in terms of morbidity, mortality and health costs [1]. For patients, COPD is a major source of disability because it may induce dyspnea, limitation in daily activities, exacerbations, a risk of chronic respiratory failure and extra-respiratory systemic organ disorders. The disease burden is still likely to grow at least over the next 20 years, according to the World Health Organization (WHO)

projections. Acute exacerbations of COPD (AECOPD) are the most common, sometimes life-threatening complication of the disease. They represent a major source of morbidity, mortality, healthcare system mobilization, health costs (direct costs), loss of productivity (indirect costs). Multiple audits in various countries, including European countries, have shown a great heterogeneity in their management, and a high frequency of discordance between practices and guidelines. It therefore appears necessary to optimize the management.

Background

The *Société de pneumologie de langue française* (SPLF) has developed in 1996 its first guidelines on COPD management. In 2001, the International Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) group has published its first proposals for COPD management. This group has been implemented under the authority of the WHO and the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), a US Federal Agency responsible for respiratory diseases. The GOLD documents are the subject of annual updates and are revised every 5 years [1]. The proposals they contain are not intended to be guidelines but proposals constituting a framework to be adapted by each region or country depending on its specificities (disease burden and risk factors, available resources, healthcare system organization, practices...). In this perspective, the GOLD group includes national delegates from many countries from all regions of the world. Since 2006, the GOLD initiative is a partner of the Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD) program of WHO.

In 2003, the SPLF has updated its guidelines on COPD, considering the report of the GOLD group and addressing, in specific chapters, the management of AECOPD [2]. In 2005, the SPLF has developed guidelines on pulmonary rehabilitation in patients with COPD [3]. In 2009–2010, the SPLF has partially updated its guidelines on COPD, focusing on the diagnostic (apart from specific aspects of pulmonary function testing) and therapeutic management in stable patients [4]. In 2014, its guidelines on pulmonary function testing in COPD have been published.

This document focuses on guidelines on the management of acute exacerbations. It is based on an adapted version of the GRADE methodology.

Guideline objectives and targets

Objectives

The objectives of the SPLF guidelines on AECOPD management are as follows:

- to improve their prevention;
- to improve their diagnostic and evaluative management;
- to improve their pharmacological and non-pharmacological treatment;
- to involve all components of the relevant healthcare systems and health policies;
- to promote research on AECOPD.

Targets

To achieve these objectives, the guidelines are intended for several targets:

- physicians, pulmonologists and non-pulmonologists, general practitioners as well as emergency and intensive care physicians;
- paramedical caregivers: physiotherapists, nurses;
- patients and their relatives;
- health authorities.

Methodology conduct of the process

This document is based on a GRADE methodology. The guidelines are presented as follows: ‘‘Recommended or not recommended: to do or not to do (G1); probably appropriate or probably to be avoided (G2)’’, together with the level of evidence (Table 1): level A (high/strong/top), B (moderate) or C (low/slight). Example: ‘‘The annual influenza vaccination is recommended in patients with COPD (G1B)’’. The absence of reference to a level of evidence means that it is very low or non-existent (lack of study).

Organizing committee

Since 2008, the updates of the SPLF guidelines on COPD management are under the responsibility of an Organizing Committee chaired by Pr G. Huchon [former president of the *Comité national contre les maladies respiratoires* (CNMR) and of the *Fondation du souffle* and national delegate for France with the GOLD Group] then Pr N. Roche (coordinator of the SPLF COPD Working group and member of the GOLD Scientific Committee), and consisting of:

Table 1 Rating of the level of evidence of the studies. From reference [7] and Guyatt et al. 2007 ATS/ERS Workshop.

Data source	Initial quality assessment: level of evidence	Factors for quality decrease	Factors for quality increase	Final rating: level of evidence
Randomized controlled trials	Strong/high	Risk of bias Inconsistent results Indirect evidence Lack of precision	Large effect size Dose-response relationship Residual confounding factors considered	Strong/high (A) Moderate (B) Low (C) Very low (D)
Observational studies	Low			

- Pr. F. Chabot (president of the SPLF);
- Dr. Y. Grillet [former president of the *Syndicat de l'appareil respiratoire* (SAR) and of the COPD Association];
- Pr. B. Housset [former president of the *Fédération française de pneumologie* (FFP) and president of the Fondation du Souffle];
- Dr. J. Piquet (mandated by the *Collège des pneumologues des hôpitaux généraux*);
- Mr. A. Murez followed by Mr. P. Casadevall [mandated by the *Fédération française des associations et amicales d'insuffisants respiratoires* (FFAAIR)], both deceased;
- Dr. P. Serrier (pulmonologist, former general practitioner).

Review of existing guidelines, bibliographic search

As this is an adaptation/update of existing guidelines, a literature search has been performed to identify the guidelines, studies and reviews of the literature published over the past 12 years (since the 2003 SPLF guidelines [2]) in English and French on the various issues detailed above. The 2014–2016 International guidelines from the GOLD Group [1] and those from the United Kingdom (NICE 2010) [5] have also been examined.

Methodological principles of the classification into levels of evidence

The assessment of the level of evidence of publications related to each issue has been based on the quality of the methodologies used, including the adequacy of research protocols to the issue, the existence of biases, the statistical power of studies, the characteristics of studied populations. For each issue, the level of evidence has been considered to determine the strength of the corresponding guidelines [6,7]. However, it is important to note that the guideline strength is not exclusively based on the level of evidence of published studies. It also considers the applicability and clinical impact depending on the relevant population, costs, and nature of the healthcare system [8]. Thus, from a single randomized study, even of good methodological quality, it is sometimes difficult to provide a grade 1 (strong) guideline. The guidelines presented here are a guide and a reference source for the prescriber; they consider the peculiarities of the French healthcare system and marketing authorizations, when dealing with prescriptions. These guidelines may not claim to set rules for all situations found in clinical practice: they aim to be applicable "to general cases", without excluding the existence of specific cases to which they do not necessarily apply.

It should be noted that the chapters relating to intensive care represent an important part of the document due to the clinical importance of the subject and the size of the relating evidence-based literature. The long text of these guidelines (argumentary) and the associated references are available online, on the *Revue des Maladies Respiratoires* website.

Working group

To draft the updated guidelines, a working group has been set up, coordinated by:

- Dr. Stéphane Jouneau, pulmonologist, Rennes UHC, Rennes, France;
- Dr. Martin Dres, pulmonologist and intensive care physician, Pitié-Salpêtrière Hospital Group, Paris, France;
- Dr. Antoine Guerder, pulmonologist, Pitié-Salpêtrière Hospital Group, Paris, France;
- Dr. Graziella Brinchault, pulmonologist, Rennes UHC, Rennes, France;
- Pr. Nicolas Roche, pulmonologist, Cochin Hospital Group, Paris, France;
- Ms. Fabienne Duguet, SPLF, Paris, France.

The authors of the various issues, in addition to the coordinators, were:

- Dr. Nicolas Bele, pulmonologist and intensive care physician, Draguignan, France;
- Dr. Agnès Bellocq, pulmonologist and physiologist, Paris, France;
- Dr. Alain Bernady, pulmonologist, Cambo-les-Bains, France;
- Dr. Gabriel Berne, emergency physician, Saint-Brieuc HC, Saint-Brieuc, France;
- Pr. Arnaud Bourdin, pulmonologist, Montpellier UHC, Montpellier, France;
- Pr. Pierre-Régis Burgel, pulmonologist, Cochin Hospital, Paris, France;
- Dr. Nicolas Carlier, pulmonologist, Cochin Hospital, Paris, France;
- Pr. François Chabot, pulmonologist, Nancy UHC, Nancy, France;
- Dr. Jean-Michel Chavaillon, pulmonologist, Antibes HC, Antibes, France;
- Dr. Jacques Cittée, general practitioner, Paris XII University, L'Haÿ-les-Roses, France;
- Pr. Yann-Erick Claessens, emergency physician, Monaco UC, Monaco;
- Dr. Bertrand Delclaux, pulmonologist, Troyes UC, Troyes, France;
- Pr. Gaëtan Deslée, pulmonologist, Reims UHC, Reims, France;
- Dr. Alexis Ferré, pulmonologist, Georges-Pompidou European Hospital, Paris, France;
- Dr. Arnaud Gacouin, intensive care physician, Rennes UHC, Rennes, France;
- Dr. Christophe Girault, intensive care physician, Rouen UHC, Rouen, France;
- Pr. Christian Ghasarossian, general practitioner, Paris Descartes University, Palaiseau, France;
- Mr. Pascal Gouilly, physiotherapist, Nancy, France;
- Dr. Christophe Gut-Gobert, pulmonologist, Brest UHC, Brest, France;
- Dr. Jesus Gonzalez-Bermejo, pulmonologist, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France;
- Dr. Gilles Jebrak, pulmonologist, Bichat Hospital, Paris, France;
- Dr. Frédéric Le Guillou, pulmonologist, La Rochelle, France;

- Dr. Guillaume Léveiller, pulmonologist, Saint-Brieuc HC, Saint-Brieuc, France;
- Pr. Alain Lorenzo, general practitioner, Paris Descartes University, La Norville, France;
- Pr. Hervé Mal, pulmonologist, Bichat Hospital, Paris, France;
- Dr. Nicolas Molinari, Public Health, Montpellier UHC, Montpellier, France;
- Dr. Hugues Morel, pulmonologist, Orléans HC, Orléans, France;
- Dr. Vincent Morel, palliative care physician, Rennes UHC, Rennes, France;
- Pr. Frédérique Noel, general practitioner, Paris Descartes University, Paris, France;
- Dr. Hervé Pégliasco, pulmonologist, Ambroise-Paré Clinics, Marseille, France;
- Dr. Jeanne-Marie Perotin, pulmonologist, Reims UHC, Reims, France;
- Dr. Jacques Piquet, pulmonologist, Montfermeil HC, Montfermeil, France;
- Dr. Sandrine Pontier, pulmonologist, Toulouse UHC, Toulouse, France;
- Dr. Antoine Rabbat, pulmonologist, Cochin Hospital, Paris, France;
- Dr. Matthieu Revest, infectiologist, Rennes UHC, Rennes, France;
- Mr. Grégory Reychler, physiotherapist, Brussels, Belgium;
- Dr. Sandrine Stelianides, pulmonologist, Bichat Hospital, Paris, France;
- Dr. Pascale Surpas, pulmonologist, Bayère Medical Center, Charnay, France;
- Pr. Pierre Tattevin, infectiologist, Rennes UHC, Rennes, France.

Bibliographic search and analysis, working documents and their discussion

For each issue, a literature search has been performed over the period from January 2003 (date of the previous SPLF guidelines on COPD exacerbations) to November 2014.

From the results of queries, the articles dealing effectively with the addressed issues were analyzed using the GRADE system (Table 1).

The guidelines are included in the text as follows: "Recommended or not recommended: to do or not to do (G1); probably appropriate or probably to be avoided (G2)", together with the level of evidence A (high/strong), B (moderate) or C (low/slight). Example: "The annual influenza vaccination is recommended in patients with COPD (G1A)". The absence of reference to a level of evidence means that it is very low or non-existent (lack of study).

A working document (version 1) has been developed by each author or group of authors, presenting the guideline proposals and their rationale, accompanied by the corresponding guideline grades and levels of evidence.

This document has been the subject of a first discussion during a meeting with all members of the Working group, on December 9, 2014.

The resulting document (version 2) has been discussed in plenary session during the *Congrès de pneumologie de langue française* on January 31, 2015. The objective was to give participants from all backgrounds the opportunity to

react on the guideline proposals. For the audience members who would not have had the opportunity to provide their comments on this occasion due to the limited time available, an email address has been provided for their comments.

After amendments considering the comments made, the texts (version 3) have been submitted to the reading group (RG, see the list in the electronic supplementary material).

Following the comments of the RG, a modified version (version 4) has been drafted by the coordinators after discussion with the working group members by emails, before being submitted to the SPLF Scientific Council.

Epidemiological field

What are the definitions of AECOPD and decompensation?

The definitions of exacerbations used in many studies, literature reviews and guidelines are heterogeneous, reflecting the lack of unanimously accepted definition for AECOPD.

Definition of exacerbation

The SPLF has adopted the following definition: the exacerbation is an acute event characterized by a worsening of respiratory symptoms (including cough, sputum and dyspnea) beyond the daily variations and leading to a therapeutic change: either a simple increase in bronchodilators (in this case, a duration of more than 24 hours is required to talk about exacerbation) or the addition of an additional treatment (antibiotics and/or oral corticosteroids).

Definition of exacerbation severity

A classification has been proposed with several degrees of severity: mild (increased symptoms controlled without new treatment), moderate (requiring a treatment with antibiotics and/or corticosteroids), serious (or severe) characterized by hospitalization. This classification is pragmatic but may only be applied a posteriori, once the therapeutic and guidance decisions are made. It is therefore suitable for studies but not for clinical practice.

In clinical practice, the severity is assessed based on baseline disease characteristics, the presence of clinical signs, comorbidities and the frequency of exacerbations. The exacerbations may thus be classified as serious/severe (presence of at least one clinical sign of seriousness, see below), or non-serious.

Definition of decompensation

In 2003, the SPLF had defined decompensations as potentially life-threatening exacerbations. The term "decompensation", specific to the French language, is in practice used with different meanings depending on the authors. For these reasons, it is recommended to prefer the term "severe (or serious) exacerbation".

What is the impact of a COPD exacerbation and repeated exacerbations on disease course?

Impact of exacerbations on survival

The short- and long-term negative impact of AECOPD on survival is well established for severe exacerbations, i.e. those requiring hospitalization.

There is no demonstrated effect of moderate exacerbations on mortality.

Impact of exacerbations on lung function decline

The impact of COPD exacerbations on the decline of the FEV1 is controversial. Indeed, such an effect is inconstantly reported and seems of modest magnitude, and its clinical relevance remains to be demonstrated.

Impact of exacerbations on quality of life

Several studies have shown an impaired quality of life at the time of AECOPD or a hospitalization for AECOPD.

After an exacerbation, the improvement in quality of life occurs within 4–12 weeks in patients who did not experience a new exacerbation.

Repeated exacerbations, including those leading to hospitalization, have a lasting effect on the impairment in quality of life.

The exacerbations that are not reported by the patient also contribute to the impairment in quality of life.

Impact of exacerbations on the subsequent occurrence of exacerbations

Observational cohort studies have suggested the existence of a “frequent exacerbator” phenotype.

The occurrence of exacerbations could promote the subsequent exacerbations.

Impact of exacerbations on physical activity

Physical activity is decreased during and after exacerbations.

Improving physical activity after a hospitalization seems slow and inconsistent.

Repeated exacerbations seem associated with a more rapid decrease in physical activity.

The lack of physical activity recovery following a hospitalization or an outpatient exacerbation could be associated with an increased risk of new exacerbation.

Impact of exacerbations on comorbidities

The impact of exacerbations on the deterioration of the nutritional and muscle status is known for many years.

An impact of exacerbations on the cardiovascular risk has also been suggested.

Finally, depression is common in patients with COPD and several studies have found an association between depression and exacerbations, although the meaning of this association remains to be elucidated.

What are the socio-economic consequences of AECOPD?

AECOPD have a high socio-economic cost.

The variations from one country to the other are very important (with a one-to-ten ratio), mainly due to health-care system disparities.

The direct costs are mainly related to hospitalization while the evaluation of indirect costs remains approximate but would be around 15% of total costs.

An exacerbation managed in ambulatory care represents a mean cost of about €15–300 versus about €4000 for a hospitalization. The drug part of these costs is low.

Slightly more than 130,000 hospitalizations for AECOPD have been identified in 2012, an increase of +15.5% compared to 2007 (national PMSI data), for an annual direct cost of about €680 million.

The home care management as an alternative to conventional hospitalization has been the subject of a meta-analysis; beyond the clinical efficacy (see dedicated chapter), the socio-economic benefit is significant. This type of ambulatory care for AECOPD without sign of initial severity should perhaps be promoted (expert agreement).

Factors triggering AECOPD

Viral and bacterial infections appear to be the main factors triggering AECOPD. Viral infections are mainly related to rhinoviruses and influenza viruses. Viral AECOPD seem to last longer than non-viral exacerbations. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* are the main bacteria responsible for AECOPD. *Pseudomonas aeruginosa* may also lead to AECOPD, particularly in the most severe patients. These bacteria may colonize the lower airways of stable COPD patients; in this case, their endobronchial location during AECOPD makes their imputability in the exacerbation genesis more difficult to confirm. The sputum purulence or its increase during AECOPD seems to be the best marker for bacterial exacerbation.

The second cause of AECOPD is represented by pollution with particles of less than 10 µm in diameter (PM10 and PM2.5), ozone (O₃), sulfur dioxide (SO₂) and nitrogen dioxide (NO₂).

The discontinuation of background treatments also represents a cause of AECOPD. All these etiologies may combine to trigger AECOPD.

Finally, the cause remains unknown in almost one third of AECOPD. Sedatives (anxiolytics and sedative neuroleptics, opioids), antitussives, extra-respiratory infections (through the general infectious syndrome), chest trauma and vertebral collapses, thoracic or abdominal surgery are sometimes involved.

Heart failure, pulmonary embolism, pneumonia are not considered as causes but as differential diagnoses of exacerbations, of which they may complicate the evolution.

Clinical assessment field

How to recognize AECOPD?

The AECOPD may have a sudden or progressive onset and last a few days to several weeks.

When facing a patient with known COPD, the diagnosis of AECOPD is made in the presence of a worsening of respiratory symptoms beyond the daily variations (dyspnea, cough, sputum volume and/or purulence), leading to a therapeutic change (including a simple increase in bronchodilator doses, in this case, a duration > 24 h is required to talk of exacerbation) (G1).

When facing a patient with no known diagnosis of COPD but presenting a picture of lower airways infection (or any acute episode of bronchial symptoms: cough, sputum, dyspnea, wheezing), an AECOPD should be suspected when at least one the following elements are present (G2):

- age over 40 years;
- smoking over 10 packs-years (active or weaned smoking) or occupational exposure (vapors, gas, dusts and fumes);
- previous similar episodes (many AECOPD are not reported);
- dyspnea [assessed for example using the mMRC questionnaire (Appendix 1)];
- cough and/or chronic sputum;
- presence of comorbidities known as commonly associated with COPD (coronary artery disease, heart failure, hypertension, anxiety, depression, osteoporosis, diabetes, malnutrition, lung cancer).

The diagnosis and early management of AECOPD require to provide patients and their relatives with an accurate information on the disease and its warning symptoms.

Severity signs and prognostic factors

Signs of exacerbation severity

The first step in interpreting the severity of the current episode is based on the patient medical history and the presence of signs of clinical severity.

It may be supplemented by an analysis of early or later worsening criteria (Table 2).

Prognostic factors for exacerbation

The hospital mortality from severe AECOPD is, in unselected populations, about 6.7% [and up to 30% in case of intensive care unit (ICU) admission] and the mid-term increase in mortality is of 15.6%, which supports the concept that the duration of the critical period exceeds that of the hospitalization.

In addition, severe exacerbations would be a risk factor for mortality independent from disease severity at baseline, as measured by the BODE index.

The clinical course of an exacerbation depends on two major components:

- the exacerbation severity, associated with the bronchial obstruction severity at baseline and during the acute period;

- the patient general context assessed by the presence of comorbidities. In this context, the age is a specific risk factor.

The first need for using NIV would also be predictive of a risk of mortality of 29.3% and 76.3% at 1 month and 5 years, respectively.

Finally, the repetition of severe exacerbations is associated with an increased risk of mortality, regardless of the cause.

Some studies have attempted to develop clinical scores to assess the prognosis of an exacerbation. However, the absence of external validation of available scores limits their generalization, and it is not established that using such scores significantly changes AECOPD management and course, which limits the usefulness in everyday practice.

Hospitalization criteria

There is to date no predictive score of mortality and/or worsening sufficiently validated to be recommended in clinical practice for hospitalization decision-making in patients with AECOPD (expert agreement).

Only three studies provide easy-to-use clinical and biological criteria correlated to the inpatient and outpatient mortality, without external validation yet. These studies have focused on the criteria leading or not to the hospitalization of patients admitted to emergency departments for AECOPD without data on this type of patients managed in outpatient medicine.

Given the consistent data from these studies, patients presenting with the criteria presented in Table 3 should probably be hospitalized (G2B).

Apart from the criteria from the literature listed above, there is no sufficient level of evidence to individually recommend the use of other hospitalization criteria. The decision-making for hospitalization is therefore based on an overall clinical assessment that may be guided by the criteria adopted in international consensus and studies, although they are not exhaustive or relevant when taken individually (expert agreement) (Table 4).

Of course, the “clinical common sense” remains at the forefront in patient hospitalization decision-making: a patient may be managed on an outpatient basis even if he presents with one or more of the criteria listed above and vice versa, a patient may require hospitalization even in the absence of one of the criteria listed above.

Table 2 Early and late risk factors for AECOPD worsening. Adapted from GOLD 2014 [2].

Risk factors for early worsening
GOLD stage of the underlying disease
Significant bronchial congestion
Rapid worsening of dyspnea
Risk factors for late worsening
Previous episodes of acute exacerbations requiring hospitalization
Frequent exacerbations
Advanced age

AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Table 3 Hospitalization criteria for patients with AECOPD (level of evidence G2B).

Criterion
Age > 85 years
Stage 4–5 dyspnea at baseline (MRC scale)
Paradoxical breathing and/or involvement of accessory respiratory muscles
Confusion/consciousness disorders

AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Table 4 Hospitalization criteria for patients with AECOPD (level of evidence "expert agreement").

Criterion
Background
Age > 70 years
Socially-isolated patient
General condition
Activity level
Severity of the underlying COPD
Frequent exacerbations
Recent arrhythmia
Long-term oxygen therapy
History of OTI for ARF
Comorbidities
PVD
Coronary bypass
Failure of first treatment
Clinical
SpO ₂ < 90%
Flapping tremor
Heart rate > 110/min
Cyanosis
LLE
Too sick for a simple 3-min walk test after first treatment in the admissions service and emergencies department
Diagnostic uncertainty
Biological or radiological anomalies
Radiological abnormalities
pH
PaO ₂
EKG acute abnormalities
Anemia (Hb < 10 g/dL)
Renal failure: urea > 12 mmol/L
TCO ₂ > 35 mmol/L
AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; PVD: peripheral vascular disease; Hb: hemoglobin; OTI: oro-tracheal intubation; ARF: acute respiratory failure; LLE: lower limb edema; EKG: electrocardiogram.

Differential diagnoses

Chest x-ray plays a major role in the differential diagnosis of AECOPD.

Pulmonary embolism, community-acquired pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema have in common to represent acute conditions whose frequency is higher in case of COPD and their symptoms may mimic those of an exacerbation (and vice versa), and justify a specific management so that they do not worsen the prognosis.

These three diagnoses should be assessed in case of unfavorable evolution of a suspected exacerbation managed according to guidelines (see corresponding chapters).

Pulmonary embolism

There is to date no evidence for a different use, in COPD patients, of standard diagnostic algorithms for pulmonary embolism during the initial assessment (G1C).

An unsatisfactory evolution of a respiratory worsening episode in a COPD patient, and/or unexplained hypoxemia and/or hypocapnia or decreased PaCO₂ compared to baseline, should suggest this diagnosis (G1C).

Due to the lack of current literature data suggesting a specific therapeutic approach, the management of a thromboembolic event in a COPD patient should follow the same principles as in the general population (molecules, methods, monitoring, treatment duration) (G1C).

Community-acquired pneumonia

A chest x-ray should be proposed in the presence of clinical evidence suggestive of pneumonia or severity signs, an unfavorable evolution of a suspected AECOPD episode and in case of hospital care (G1D).

When acute community-acquired pneumonia is diagnosed, the management (methods, antibiotics choice and duration) should follow the current guidelines, after considering the age, risk factors for mortality and potential signs of severity (G1D).

Cardiogenic pulmonary oedema

The poor performance of the physical examination and chest x-ray for diagnosing left ventricular dysfunction, and the difficulties in accessing and performing echocardiography in the acute setting, justify the use of biomarkers as a diagnostic tool (G1C). Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP, see the "biomarkers" chapter below) appear to have the best performance in this context, mainly for their negative predictive value.

What are the investigations required for outpatient COPD exacerbation management?

During AECOPD, in the absence of evidence (clinical history and clinical examination) for hospitalization, it is recommended to perform (expert agreement):

- an assessment of the transcutaneous oxygen saturation (SpO₂). A SpO₂ ≥ 90% on room air, reflects a sufficient oxygenation despite the exacerbation;
- an arterial blood gas testing if SpO₂ < 90% on room air. This threshold should be adjusted according to the patient baseline value;
- an arterial blood gas testing of chronic respiratory failure patients treated with oxygen therapy.

It is not recommended to systematically perform (expert agreement):

- a cytobacteriological examination of sputum (CBES) except in case of chronic bacterial carriage (i.e. *P. aeruginosa*) or failure of a first-line antibiotic treatment;
- an electrocardiogram, except if the heart rate is less than 60/min, or greater than 100/min;
- a blood assessment, unless:
 - comorbidities are present: diabetes, renal failure,
 - diagnostic uncertainty: D-dimer assay (to rule out pulmonary embolism), BNP assay (to rule out cardiac involvement);
- a chest x-ray, except if diagnostic uncertainty (pneumothorax, cardiogenic pulmonary oedema, pneumonia, pleural effusion);
- spirometry.

In all cases, consulting a pulmonologist is recommended after an AECOPD (expert agreement).

What are the investigations required for inpatient AECOPD management?

It is recommended to perform biological tests including complete blood count, blood electrolytes, fasting glucose, renal function testing (expert agreement).

It is recommended to perform an arterial blood gas testing, specifying the sampling method (expert agreement).

CBES is not recommended initially in a patient hospitalized for AECOPD (expert agreement). However, in case of suspicion of infection by resistant bacteria (failure of first-line antibiotics, history of infection or colonization by resistant bacteria), it is recommended to perform CBES with bacterial analysis to search for *P. aeruginosa* (expert agreement). CBES may also be performed in case of immunosuppression, iterative AECOPD, severe exacerbation or severe bronchial obstruction.

As a rule, spirometry is not recommended during the acute phase of AECOPD. However, spirometry may give appropriate guidance in specific cases, especially when a COPD diagnosis was not previously performed with spirometry (acute exacerbation revealing a COPD diagnosis) and provided that it can be performed correctly according to the SPLF guidelines. In any case, spirometry should be performed when returning at stable state (expert agreement). Expiratory peak flow assessments are not recommended.

It is recommended to systematically perform chest x-ray as part of inpatient AECOPD management, preferring a frontal examination performed in the standing position in radiology room to improve quality and interpretation. It helps rule out the differential diagnoses (cardiogenic pulmonary oedema, pneumothorax, cancer...) (expert agreement). Chest ultrasound may also be used to help with differential diagnoses in pulmonologists trained in its use.

Chest CT scan is not systematically recommended. It is superior to chest x-ray for diagnosing pleural effusion, pneumonia or cancer. It should be offered:

- in general, in case of diagnostic uncertainty (expert agreement);
- specifically, if the clinical and biological data lead to suspect pulmonary embolism (angio-CT scan) (grade G1A).

It is recommended to systematically perform an electrocardiogram for inpatient AECOPD (expert agreement). It is not recommended to systematically perform an echocardiography except in case of suspicion of cardiogenic pulmonary oedema (expert agreement).

What are the investigations required during AECOPD? Role of biomarkers

COPD exacerbation and cardiac dyspnea

The assay for natriuretic peptides (BNP, NT-proBNP) may be used in routine to determine the cardiac or extracardiac origin of acute dyspnea in COPD patients.

Due to their high negative predictive value, natriuretic peptide values lower than the established threshold strongly support an extracardiac cause (level of evidence A).

As the concentrations of natriuretic peptides increase in many situations, a value above the positivity threshold should be interpreted with caution, considering the clinical context (level of evidence B) and the age and renal function.

If the patient has a reference natriuretic peptide assay when the condition was stable, this value should probably be used to interpret the result obtained during an episode of acute dyspnea (G2C).

COPD exacerbation and infectious dyspnea

In patients for whom the diagnosis of acute pneumonia has been ruled out, the performance of the C-reactive protein (CRP) varies from one study to another and is insufficient to support the diagnosis of bacterial AECOPD (level of evidence B).

The current data do not allow recommending the use of procalcitonin in AECOPD management.

Prognostic value of biomarkers in AECOPD

The concentrations of natriuretic peptides and troponin are an indicator of morbidity and mortality during an acute exacerbation in a COPD patient. In the absence of valid scientific evidence, the systematic dosage of BNP and NT-proBNP may not be recommended in the treatment and guidance decision-making of AECOPD (expert agreement).

The performance of CRP and procalcitonin is not sufficient to assess the severity of an acute exacerbation in COPD patients. In the absence of valid scientific evidence, the systematic dosage of CRP and procalcitonin may not be recommended in the treatment and guidance decision-making of AECOPD (expert agreement).

The data on pro-adrenomedullin (proADM) and endothelin are preliminary and do not allow identifying their potential value for assessing the severity of AECOPD.

Therapeutic field: outpatient management

What inhaled pharmacological treatments are indicated during AECOPD?

Inhaled bronchodilators are indicated for AECOPD managed on an outpatient basis (G1D).

There is not enough evidence in the literature to recommend inhaled corticosteroids for outpatient AECOPD management (level of evidence D).

What is the role of antibiotics?

The algorithm shown on [Fig. 1](#) summarizes the recommended approach regarding antibiotics prescription (G1B). The recommended treatment duration for antibiotics is 5 days.

What is the role of systemic corticosteroids?

Despite the lack of data available on the effects of these treatments during exacerbations managed on an outpatient basis, the working group makes for these situations the same guidelines as in hospitalized patients (see this chapter), i.e., to use on a case-by-case basis, and thus not systematically, systemic corticosteroids. Repeated short courses of systemic corticosteroids may lead to systemic side effects that should be considered in the benefit–risk balance.

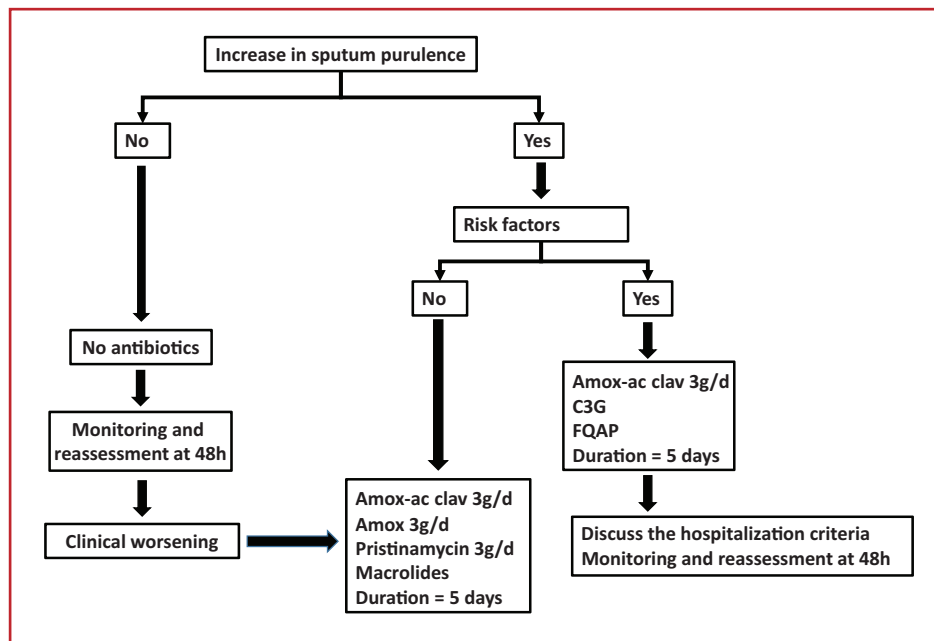


Figure 1. Antibiotics for outpatient acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) treatment. ATB: antibiotics. Risk factors: FEV1 < 50% of the predicted value, more than two exacerbations per year, ischemic heart disease, home oxygen therapy, chronic oral corticosteroids.

What are the associated non-drug measures?

When analyzing the literature, no study specifically focussed on the outpatient non-drug management of AECOPD could be identified.

Subject to the presence of a bronchial mucus hypersecretion, there is a low-level of evidence that some airways clearance techniques have beneficial effects:

- manual clearance techniques such as total slow exhalation with open glottis in the infralateral position (TSEOGL) or active cycle of breathing technique (ACBT);
- instrumental clearance techniques that apply a positive pressure in the airways such as intrapulmonary percussive ventilation and positive end-expiratory pressure (PEEP).

There is no level of evidence about the value of early physical mobilization programs (associated or not with electrostimulation) during or just after exacerbations managed on an outpatient basis.

Paramedics (nurses, physiotherapists) associated with the attending physician and the pulmonologist in the multidisciplinary daily outpatient management of COPD patients have a sentinel role with the regular analysis of patient severity signs justifying or not a hospitalization. This role in prevention of worsening through the clinical assessment has not been demonstrated by studies but is probably major.

How to organize the short-term monitoring?

Most AECOPD should be managed on an outpatient basis. An early reassessment by a physician after 24–72 h is recommended (G1C).

In the absence of improvement within 48–72 h, hospitalization is proposed (G2C) and recommended in case of worsening (G1C).

The organization of the current French healthcare system does not allow to recommend home hospitalization for the management of AECOPD (G2).

Therapeutic field: inpatient management

What inhaled pharmacological treatments are indicated for inpatient AECOPD management?

It is recommended to use inhaled short-acting bronchodilators (beta-2 agonists with or without anticholinergics) in case of AECOPD managed on an inpatient basis (G1A).

In case of severe exacerbation, it is recommended to use a nebulized drug administration (G1).

Evidence is lacking in the literature to propose the use of long-acting bronchodilators in case of AECOPD managed on an inpatient basis (G2D).

Evidence is lacking in the literature to propose the use of inhaled corticosteroids in case of AECOPD managed on an inpatient basis (G2D).

Using inhaled magnesium is not recommended in the treatment of AECOPD (G1A).

What are the indications and modalities of antibiotics?

The sputum purulence should probably be considered to prescribe antibiotics in a patient hospitalized for AECOPD (G2).

When facing an inpatient with an exacerbation, CBES should be performed:

- in case of prior antibiotic treatment failure (G1);
- in case of a history of colonization/infection with *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Achromobacter* (G2);
- probably:

- in case of known severe bronchial obstruction resulting in patient hospitalization (G2),
- in case of severity of the episode resulting in patient hospitalization, especially if an admission in resuscitation unit or ICU is needed (G2),
- in case of immunosuppression.

Prescribing antibiotics based on a single CRP value in AECOPD is not currently recommended (G1).

Similarly, no guideline may be made on the value of procalcitonin in AECOPD in contrast to severe community-acquired pneumonia.

It is probably necessary to prescribe antibiotics in case of exacerbations managed on an inpatient basis when one of the following conditions is present:

- purulent sputum;
- severity sign(s);
- high risk background: COPD with very severe bronchial obstruction (FEV1 < 30% of predicted value) or life-threatening comorbidities (expert agreement).

Several factors should be considered when choosing an antibiotic treatment for AECOPD:

- the presence of risk factors for unfavorable evolution (long-term corticosteroids, frequent exacerbations, FEV1 < 30%, cardiovascular comorbidities, recent hospitalizations);
- prior treatment with antibiotics in the previous 3 months;
- a history of colonization with *P. aeruginosa* or an enterobacteria.

The route of administration (oral or intravenous) depends on the capacity of the patient to absorb food and the treatment pharmacokinetics. Wherever possible, the oral route is preferred.

The recommended treatment duration for antibiotics is 5 (to 7) days (expert agreement).

In case of unfavorable evolution after 48 hours in hospitalized patients, it is recommended to change the antibiotics after performing CBES (G1).

What is the role of systemic corticosteroids?

It is possible to use systemic corticosteroids in patients hospitalized for AECOPD (G2A). It seems reasonable not to recommend a systematic use in all cases given the associated side effects, but rather to prefer a case-by-case use.

This treatment could be proposed in patients who do not show any improvement on optimal treatment (expert agreement).

If systemic corticosteroids are used, a duration of 5 days and doses of 30–40 mg/d of prednisone are recommended (G1A). Both intravenous and oral routes may be used.

Repeated short courses of systemic corticosteroids may lead to systemic side effects that should be considered in the benefit–risk balance.

What is the role of other drug treatments?

Smoking cessation support

Smoking cessation support should be systematically offered according to the modalities recommended by the French Health Authority (HAS) if smoking is not stopped.

Theophylline and other methylxanthines

Intravenous theophylline has a modest bronchodilator effect. Data from the literature are limited regarding the benefit of its use on the FEV1, clinical scores, need for hospitalization and length of hospital stay. Gastrointestinal and cardiovascular side effects are significant, making its use difficult. Intravenous or oral methylxanthines and derivatives (i.e. theophylline) should not be used routinely in the treatment of AECOPD (G1B).

Heliox

The use of a helium/oxygen mixture (79% of helium, 21% of oxygen) has been proposed in AECOPD management. This mixture may be used as a gas during nebulization or during invasive or noninvasive ventilation. Due to its lower density, it would decrease the ventilatory flow and improve gas exchanges.

There is no data available in the literature to recommend the routine use of heliox in AECOPD management.

In AECOPD management, heliox should not be used instead of the air/oxygen mixture during nebulization or with invasive or noninvasive ventilation (G1B).

Oxygen supplementation

An AECOPD can be associated with hypoxemia but also hypercapnia.

Oxygen may improve PaO₂ but may also increase PaCO₂, leading to a decompensated respiratory acidosis.

As a routine procedure, oxygen therapy is indicated on a first-line treatment through nasal canulas and a mandatory titration to obtain SpO₂ between 88 and 92%. Using a Venturi mask allows a better FIO₂ titration.

After oxygen titration, patients with EACOPD should be followed very closely, with regular clinical and arterial blood gas assessments.

Other treatments

Both in the inpatient or outpatient treatment of AECOPD, there is no established place for mucomodifiers.

When to start, how to manage and when to stop noninvasive ventilation?

NIV should be the first-line technique of choice in case of indication of mechanical ventilation in COPD patients with severe acute exacerbation and acute respiratory failure (G1A) if NIV contraindications are absent (G1B) (Table 5, Fig. 2).

Applying NIV in addition to the medical treatment is recommended in COPD patients with hypercapnic acute respiratory failure and pH < 7.35 (G1A).

The demonstrated and expected beneficial effects of NIV include: improved ventilatory parameters (decrease in respiratory rate, increase in tidal and minute volumes, decrease in respiratory flow), improved gas exchanges (decrease in PaCO₂ and pH correction), decreased frequency of need for intubation, reduced length of hospital stay (high level of evidence) and reduced mortality depending on the studies.

At best, NIV should be applied in the ICU or other continuous monitoring unit at least in a place where quick intubation is possible at any time without major risk for the patient (G2C).

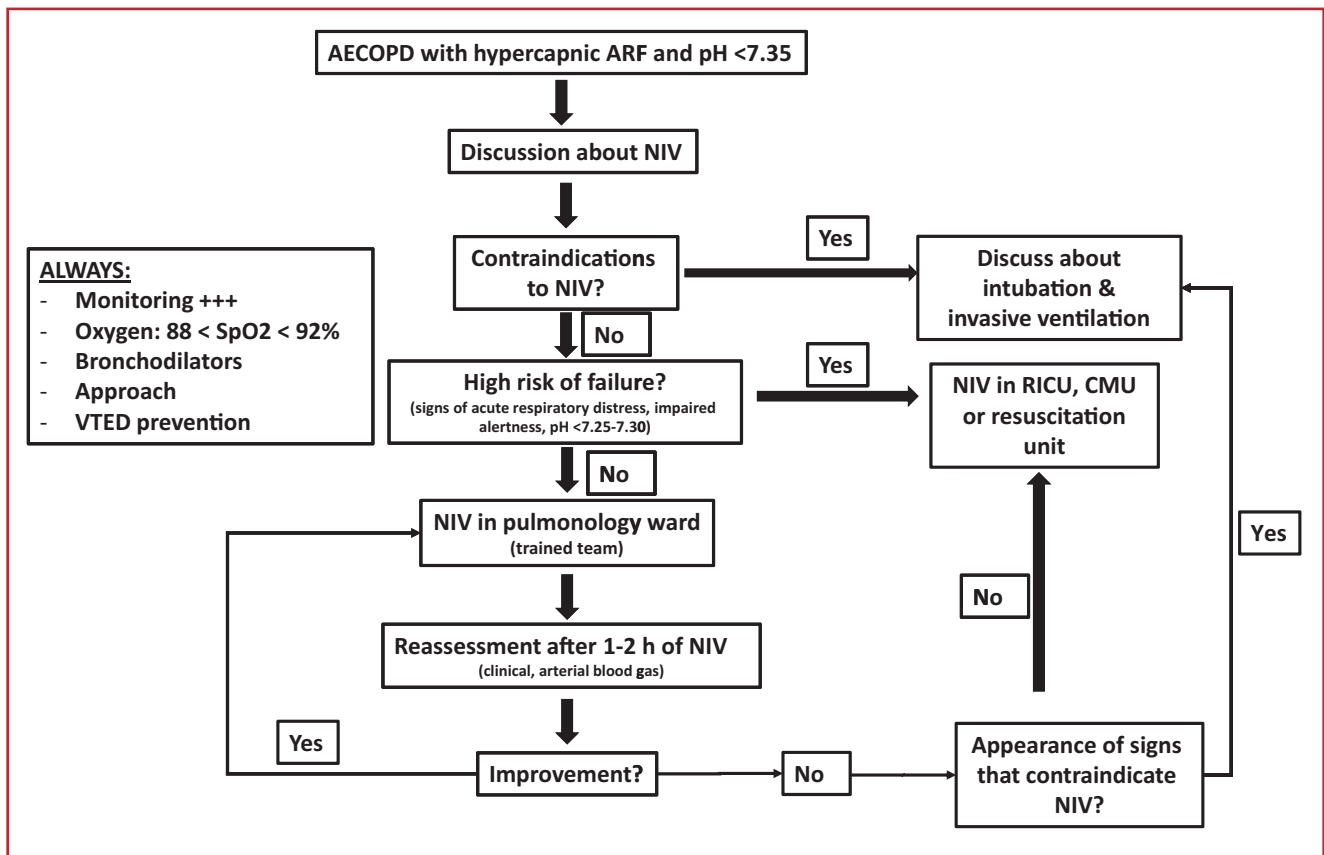


Figure 2. Strategy for applying noninvasive ventilation (NIV) during exacerbations with acute respiratory failure and respiratory acidosis in a COPD patient. AECOPD: acute exacerbation of COPD; ARF: acute respiratory failure; VTED: venous thromboembolic disease; RICU: respiratory intensive care unit; CMU: continuous monitoring unit.

Table 5 Contraindications to noninvasive ventilation (NIV).

Inappropriate environment, insufficient expertise of the team
Patient not cooperating, agitated, opposing to the technique
Indication of immediate intubation (except NIV in pre-oxygenation)
Coma (except coma related to hypercapnic acute respiratory failure)
Respiratory depletion
Shock, severe ventricular rhythm disorders
Severe sepsis
Immediately after cardiac/respiratory arrest
Undrained pneumothorax
Obstruction of the upper airways (except obstructive sleep apnea)
Uncontrollable vomiting
Upper gastrointestinal hemorrhage
Cranio-facial trauma
Acute traumatic tetraplegia in the initial phase

In patients with AECOPD and less severe acute respiratory failure ($\text{pH} > 7.30$), applying NIV in settings other than the ICU is possible after a training and learning period of the relevant caregivers (G2C).

Positive airway pressure ventilation (mode of ventilation with two pressure levels or mode in pressure support) is preferred (G2C).

The recommended first-line interface in acute situation is the facial or oral-nasal mask (G2B).

In acute situation, NIV with home ventilation devices is possible in patients with severe AECOPD (G2B).

The duration of NIV application is not codified.

A clinical and blood gas monitoring is needed (G2B).

The clinical and blood gas benefit of NIV should be assessed early (1–2 h) (G2B).

In case of NIV failure or NIV contraindication, intubation and implementation of an invasive mechanical ventilation should be possible without any delay that could be detrimental to the patient (G2B).

The methods for NIV weaning are not clearly defined.

During a severe acute exacerbation, the final NIV weaning may be difficult.

The indications of NIV continuation at home (just after a severe acute exacerbation) are not well-defined.

Table 6 Indication of endotracheal mechanical ventilation during severe AECOPD.

Cardiac or respiratory arrest
Respiratory pause or gasp reflecting a major respiratory fatigue
Severe ventricular rhythm disorder
Shock
Coma (except hypercapnic coma related to chronic respiratory failure)
Uncontrolled psychomotor agitation
Bronchial inhalation
Persistent nonproductive cough
Contraindication to NIV or lack of experience with NIV
Failure of NIV

AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; NIV: noninvasive ventilation.

When to propose endotracheal mechanical ventilation?

The use of endotracheal mechanical ventilation by orotracheal intubation is immediately needed in case of immediate threat to life (apnea, respiratory pause or major fatigue, extreme agitation, coma, cardiac/respiratory arrest, collapse, severe rhythm disorders) (expert agreement) (Table 6).

In case of NIV failure or NIV contraindication, a discussion is needed and intubation and endotracheal mechanical ventilation should be offered without any delay that could be detrimental to the patient (G2). The risk factors for NIV failure are detailed in Table 5.

In case of severe hypercapnic exacerbation complicated by impaired alertness and/or a pH < 7.25, endotracheal mechanical ventilation should certainly be postponed and first-line NIV should be offered if:

- the patient is admitted to an ICU or possibly a trained continuous monitoring unit;
- the healthcare team is experienced in the use of NIV;
- the patient undergoes an early (1–2 h) and regular (4–6 h) clinical and biological reassessment (respiratory rate, Glasgow score, pH);
- the use of endotracheal mechanical ventilation is possible without delay in case of worsening, absence of improvement or intolerance to NIV (G2).

Advance directives should probably be collected during COPD patient stability phases, to help decide on the use of endotracheal mechanical ventilation in case of exacerbation and fulfill patient wishes (expert agreement).

In the absence of advance directives and inability to obtain patient informed consent during an exacerbation, the indication of endotracheal mechanical ventilation in the most severe patients should be discussed collectively and in accordance with the current legislation. The following criteria should probably be considered in the decision-making process: the triggering factor and its reversible nature, COPD severity, age, nutritional status (body mass index, albuminemia), associated comorbidities and the degree of autonomy prior to the exacerbation (expert agreement).

Table 7 Weaning criteria to be assessed daily.

Respiratory criteria
FiO ₂ < 0.5 or PaO ₂ /FiO ₂ ratio ≥ 150 mmHg
PEEPe ≤ 5 cmH ₂ O
f/Vt ≤ 105 cycles/min/L ^{a,b}
General criteria
No sedation or good alertness under mild sedation
Stable cardiovascular status and no or low doses of vasopressors
Productive cough and absence of significant bronchial congestion

FiO₂: fraction of inspired oxygen; PEEP_e: extrinsic positive end-expiratory pressure; f/Vt: respiratory rate/exhaled tidal volume ratio.

^a Non-mandatory criterion, especially when the clinical probability of weaning/extubation success is high.

^b Threshold value of 85 cycles/min/L potentially more discriminative in COPD.

How to wean from mechanical ventilation? Conventional weaning and place of noninvasive ventilation in the weaning from mechanical ventilation

COPD is one of the diseases the most exposed to the difficulties and/or failure of the weaning/extubation of invasive mechanical ventilation (IMV) (expert agreement).

The clinician should assess as early as possible the feasibility and potential outcome of weaning/extubation depending on the background (Tables 7 and 8), a fortiori in COPD patients, to optimize the conditions, limit IMV duration, or propose alternatives to conventional weaning (expert agreement).

Weaning/extubation from IMV in COPD patients should meet the usual conditions of conventional weaning [sedation cessation and weaning criteria to investigate as early as possible on a daily basis, spontaneous breathing (SB) trial] (G1A).

The specificities of conventional weaning in COPD patient should consider the following elements (expert agreement):

- the SB trial technique promoting pressure support (7–8 cmH₂O) without fist-line PEEP_e;

Table 8 Risk factors for extubation failure, i.e. indications for applying “preventive” NIV.

Age > 65 years
APACHE II score > 12 (extubation day)
Heart failure
More than one comorbidity (other than heart failure, including COPD)
More than one failure following a SB trial
PaCO ₂ > 45 mmHg during the SB trial or immediately after extubation
Nonproductive cough
Post-extubation stridor (without need for immediate re-intubation)

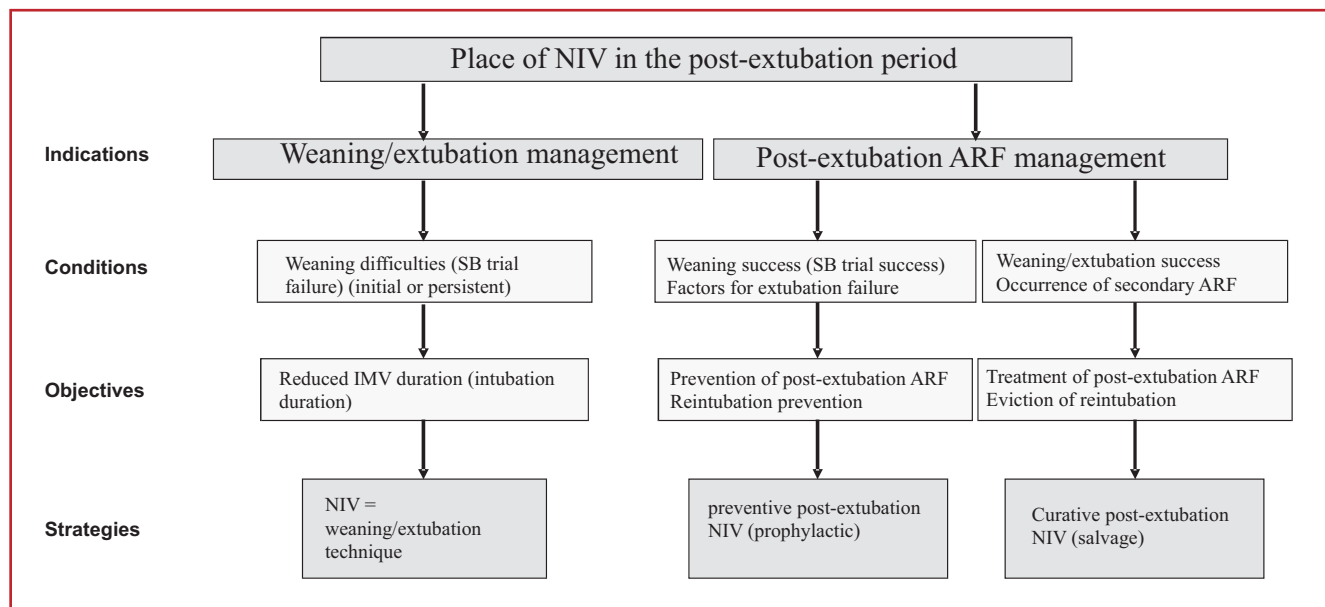


Figure 3. Place of NIV during post-extubation ventilatory support. NIV: noninvasive ventilation; IMV: invasive mechanical ventilation; SB: spontaneous breathing; ARF: acute respiratory failure.

- the parallel optimization of pressure support settings (slope, inspiratory trigger, inspiratory/expiratory cycling);
- considering the type of humidification (filter versus heated humidifier);
- extending the duration of the SB trial from 30 min up to 2 hours;
- performing more systematically arterial blood gas testing during or just after the SB trial depending on its clinical tolerance and the severity of the underlying COPD;
- the place of respiratory physiotherapy throughout the weaning/extubation process.

There is a strong pathophysiological and clinical rationale to apply NIV during the post-extubation period in COPD patients (expert agreement) (Fig. 3).

NIV may be used as a weaning/extubation technique in COPD patients experiencing weaning difficulties (failure of one or more SB trials) if the NIV technique is well mastered and its contraindications are followed (G1A).

NIV may be used to prevent the occurrence of post-extubation acute respiratory failure (preventive post-extubation NIV) in COPD patients at risk of extubation failure (successful SB trial but hypercapnia > 45 mmHg during or just after the SB trial) if the NIV technique is well mastered and its contraindications are followed (G1B).

Due to the lack of scientific evidence, NIV applied to treat the occurrence of post-extubation acute respiratory failure may not be strongly recommended in COPD patients. However, there are indirect physiological and clinical evidence to propose NIV in case of hypercapnic acute respiratory failure after a planned extubation in COPD patients if the NIV technique is well mastered and its contraindications are followed (expert agreement).

Role of tracheotomy for weaning from mechanical ventilation

Not performing a tracheotomy may not be justified by the fear of a procedure-related complication (expert agreement).

The choice between the percutaneous technique and the surgical technique depends primarily on the local organizational conditions and respective mastery of both techniques. In COPD patients, who potentially produce large amounts of sputum, the percutaneous technique seems to be preferred over the surgical technique because it less commonly leads to infection or healing difficulties (expert agreement).

Based on current data from the literature, performing systematically and early (before Day 10 after intubation) tracheotomy may not be recommended in COPD patients (G1C).

In the absence of scientific evidence and recalling the demonstrated lack of benefit from early tracheostomy, performing a first-line tracheotomy from the first SB trial failure may not be recommended in COPD patients (expert agreement).

Using tracheotomy after a first SB trial failure may only be considered after ruling on the non-feasibility of post-extubation NIV and ascertaining the severity of the underlying COPD based on the number of previous exacerbations that led to IMV, pre-weaning difficulties, or the need or not for long-term NIV rather than on COPD severity alone assessed according to the GOLD classification or BODE index (expert agreement).

In patients for whom weaning from IMV is difficult and/or prolonged, it is recommended to consider tracheotomy in patients with neuromyopathy acquired in resuscitation and/or severe swallowing disorders (possible transient tracheotomy) or after failure of a well-conducted extubation under NIV (expert agreement).

In patients for whom weaning from IMV is difficult and/or prolonged, the need for tracheotomy should be discussed with the patient referring physicians (pulmonologist/attending physician), considering the patient physiological condition, his wishes and/or those of his family, as well as of the socio-familial context for considering or not home care (expert agreement).

Tracheotomized and ventilated patients should ideally be weaned concomitantly with a pulmonary rehabilitation program, in specific dedicated structures experienced in this field (weaning and rehabilitation units) whose development should be encouraged (expert agreement).

The weaning procedures from tracheotomy should include the use of spontaneous breathing methods with a cannula (decreasing pressure support ventilation or SB periods) in daytime and then at night, balloon deflation according to the presence or absence of swallowing disorders to consider phonation recovery (phonation valves) then decannulation under fibroscopic control (expert agreement).

Due to the lack of scientific evidence, NIV applied for tracheotomized patient decannulation may not be recommended (expert agreement).

Role of high-flow humidified oxygen therapy in exacerbation management

In the absence of specific data published in this field, there is no scientific evidence to recommend the use of high-flow humidified oxygen therapy whatever the AECOPD management step, at the weaning/extubation from IMV step or following extubation.

What are the associated non-drug measures?

Physiotherapy

Chest physiotherapy has shown its value depending on the amount of secretions (level of evidence A). It seems only justified in patients with significant sputum production (G1).

Percussions and isolated cough-assisted maneuvers may be deleterious to bronchial obstruction (level of evidence B) and should not be used (G2-). Active breathing techniques (ACBT, autogenic drainage and PEEP techniques) have shown their efficacy in terms of airway clearance technique in COPD patients, although it was not specific to a context of exacerbations (level of evidence B). These techniques should be used in priority (G2). The use of intrapulmonary percussive ventilation has shown a benefit in patients with moderate respiratory acidosis and in patients under NIV or weaned from mechanical ventilation without causing side effects (level of evidence A). In these cases, intrapulmonary percussive ventilation is recommended (G1).

Nutrition

Exacerbations are frequently associated with a nutritional deterioration, which is a factor of poor prognosis. The nutritional status should be systematically assessed (at least weight history, calculation of the body mass index and albuminemia dosage) when an exacerbation leads to hospitalization and the nutritional support decision-making should be broad (G1).

Muscle electrostimulation

Quadriceps muscle electrostimulation seems to be an effective tool for exercise rehabilitation of the lower limbs during a AECOPD, while allowing limiting muscle loss, increasing muscle strength, improving distance in the Six-Minute Walk Test (compared to no stimulation) and increasing proportion of type II muscle fibers, safely and without significant side effect.

However, the very small number of currently available studies, the small number of included patients and the lack of documentation of a benefit on "strong" clinical criteria do not allow giving a more precise opinion.

Muscle electrostimulation may be used in AECOPD management (expert agreement).

Early mobilization and exercise, resistance training

It is not recommended to perform a resistance training of the upper and lower limb muscles in patients hospitalized for AECOPD from the beginning of the exacerbation (expert agreement). Sessions of repeated limb flexions and extensions tend to show a higher improvement (compared to an untrained group) in the distance in the 6-minute walk and lower limb muscle strength tests but the risk of mortality and the cardiovascular risk seems increased in the first days of exacerbation. However, the small number of currently available studies, the small number of included patients and the lack of documentation of a benefit on "strong" clinical criteria do not allow giving a more precise opinion.

However, initiating pulmonary rehabilitation immediately after an exacerbation, i.e. within 4 weeks of admission, is safe and feasible provided that the current guidelines for the initial assessment and the session supervision are followed (topic addressed in the "pulmonary rehabilitation" section).

Relaxation and breathing techniques

The lack of positive effect of all "breathing exercises" on dyspnea has recently been confirmed. A few recent low-level studies open perspectives on ventilatory control exercises during an exacerbation or on accessory respiratory muscle massages.

The low-level of evidence of recent studies and the lack of new data on other techniques [reflex massages; yoga; autogenous training (body control exercises); *biofeedback*; acupressure] do not allow recommending the use of a relaxation, massage or directed ventilation technique during AECOPD (expert agreement).

What are the criteria for returning home?

It seems logical to recommend a daily assessment of the clinical response to treatments in patients hospitalized for AECOPD (G1D).

Implementing a long-term oxygen therapy device should be considered in case of persistent hypoxemia (G1A). This prescription should be reconsidered after some time (G1A).

When assessing the patient ability to return home, it is recommended to verify with the patient that he has received and understood the necessary advice and explanations (G2D). Before the discharge, it is recommended to contact the patient health professionals (G1D). [Table 9](#) presents the discharge criteria that may be proposed.

Table 9 Check-list for hospital discharge after AECOPD.

Clinical and functional parameters	
Involvement of respiratory muscles	Absent
SpO ₂ on room air or under low oxygen flow	> 88–90%
Ambulation in the room	Possible without major dyspnea
Food intake	Possible without major dyspnea
Sleep	Possible without major dyspnea
Use of short-acting bronchodilators	< 3 times per day
Biological parameters	
Arterial blood gas testing	Absence of acidosis during the last 24 h
Socio-economic parameters	
Home support if necessary	Planned
Long-term oxygen therapy if necessary	Implemented
Respiratory physiotherapy if necessary	Implemented
Self-management parameters	
Handling of inhaler devices	Acquired
Promoting adherence to treatments	Performed
Recognizing the signs of exacerbation	Acquired
Individualized actions to be taken in case of exacerbation	Acquired
Smoking cessation	Proposed
Organization of the long-term monitoring	
Attending physician and/or attending pulmonologist	Planned upon hospitalization and discharge
Prescriptions	Written and explained
Pulmonology monitoring consultation	Planned
Smoking cessation consultation	Planned
Lung function testing	Planned
Walk test	Planned

AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

How to organize the discharge?

The choice of the host structure during the discharge should first prefer the return home if possible (expert agreement).

The hospital discharge is the opportunity to enroll patients in an approach of monitoring and control of the disease and its comorbidities (expert agreement).

An appointment for smoking cessation counselling should be planned in agreement with active smoker patients (G1D).

It is recommended to propose a more frequent monitoring in patients with frequent exacerbations and in patients who have been admitted in ICU or resuscitation unit (expert agreement).

In hospitalized patients without admission in resuscitation unit or ICU, a pulmonology consultation with spirometric and blood gas testing should be planned within one or two months (expert agreement).

Patients hospitalized in ICU or resuscitation unit should be seen in pulmonology consultation within 4 weeks following discharge (G2D).

Upon discharge, a long-term bronchodilator treatment (associated or not with inhaled corticosteroids) should be initiated or continued (G1A).

Guidelines for implementing the palliative approach in patients with severe exacerbation

The French Act in April 22, 2005 characterizes the elements that constitute an “unreasonable obstinacy”. “Care and investigative procedures should not be continued using

unreasonable obstinacy. When they appear unnecessary, disproportionate or having no other effect than the only artificial maintenance of life, they may be discontinued or not be carried out” (G1A).

The French Act in April 22, 2005 characterizes the elements to be taken into account when assessing the patient’s will:

- if it may be expressed by the patient: “When a patient in an advanced, or the terminal, phase of an incurable serious disease, whatever its cause, decides to limit or discontinue any treatment, the physician respects his will after informing him of the consequences of his choice”. If the patient is not at the end of his life, his will should be renewed after a reasonable period (G1);
- if it may not be expressed by the patient: “When a patient in an advanced, or the terminal, phase of an incurable serious disease, whatever its cause, is unable to express his will, the physician may decide to limit or discontinue an unnecessary or disproportionate treatment or a treatment having no other effect than the only artificial maintenance of life, after following the collegiate procedure defined by the French Medical Ethics Code” and consult “the trusted person”, the family or one of his relatives and where appropriate, advance directives (G1).

The natural course of COPD is characterized by a progressive decline, punctuated by acute episodes of deterioration and some recovery periods, sometimes with a sudden and unexpected death. Assessing the prognosis is therefore difficult.

The difficulty in assessing the course of COPD (and thus its prognosis), the fact that the symptoms experienced by patients with cancer and COPD at the end of life are substantially similar or even more difficult prompt to introduce early palliative care in the management (G1B).

More than biological or clinical criteria, answering the open question “Would I be surprised if my patient died within one year?” could help better identify patients who could benefit from palliative care (G2D).

Assessing dyspnea requires the use of multi- and unidimensional scales (G1A). However, at the end of life, using a unidimensional scale such as the Borg scale is sufficient (G1B).

In the symptomatic management of dyspnea, the only treatment that has today a well-documented, although modest, effect on dyspnea is the systemic administration of morphine (G1A), even when it is initiated at a low dose (G1A). In this situation, there is limited benefit to exceed morphine doses higher than 30 mg/day.

At the end of life, in patients with respiratory failure in palliative care, the theoretical risks of morphine cannot restrict its prescription given the proven benefits (G1).

The efficacy of oxygen in the management of dyspnea in patients with advanced or terminal COPD is poorly documented (G2B).

Concomitantly with drug treatments, managing dyspnea requires general accompanying actions (G1C).

Sedation is seeking, by medical means, to decrease alertness (measured using the Rudkin scale, [Appendix 2](#)) up to the loss of consciousness, with the aim to reduce or to suppress the perception of a situation experienced as intolerable by the patient, although all available means adapted to this situation have been proposed to him and/or implemented without achieving the relief expected by the patient (G1A).

Prevention field: what are the preventive measures required after a COPD exacerbation?

What is the role of pulmonary rehabilitation?

Pulmonary rehabilitation in any stage COPD patients may be recommended at any time with the aim to reduce disability, decrease exacerbations and healthcare costs (G2B). The reduction in the number of future exacerbations after rehabilitation performed in stable patients has only been reported in a single level of evidence A study.

Initiating pulmonary rehabilitation immediately after an exacerbation, i.e. within 4 weeks of admission, is safe and feasible if the current guidelines for the initial assessment and the session supervision are followed (G1A).

Due to an excess cardiovascular risk and the possible respiratory instability during the post-exacerbation period, implementing this type of rehabilitation, called early pulmonary rehabilitation, means being vigilant in the search for and control of cardiovascular comorbidities and in the earliest possible detection and management of a new severe exacerbation.

It is recommended to propose pulmonary rehabilitation immediately after (within 4 weeks) an exacerbation because it provides the usual benefits on muscle strength, dyspnea, exercise tolerance and quality of life and above all reduces the risk of re-hospitalization (G1A).

Early pulmonary rehabilitation methods do not differ from those of rehabilitation carried out in stable patients, insofar as it should be adapted, individualized and supervised by a transdisciplinary team.

The period immediately after an exacerbation, that has often weakened the patient, appears as an ideal time for mobilizing him around an adapted physical training and involving him in a therapeutic education program.

The needs of the educational work jointly identified with the patient most often include during this period the implementation of an action plan for exacerbation management and a training in bronchial self-drainage and in the use of respiratory equipment including inhalation devices.

It is also essential to understand, during this period, the nutritional and psychosocial needs of the patient for implementing specific adapted managements.

In active smokers, an effort will be made on smoking cessation as the exacerbation may be used as a motivation lever (G1B).

Implementing early pulmonary rehabilitation requires developing solutions for identifying patients with exacerbations, who are often hospitalized outside of pulmonology departments, having resources for inpatient–outpatient coordination and interhospital planning tools and implementing a care pathway involving primary care caregivers in addition to usual stakeholders.

What is the role of therapeutic education in exacerbation prevention?

Therapeutic education should not be limited to information alone (G1A) or to the use of an action plan alone (G1A).

The access to a trained healthcare professional, in patients who had an exacerbation and informed about COPD should probably be facilitated (G2).

Therapeutic education intended to patient self-management of their disease, treatment and psychosocial consequences, including an action plan and the possible consultation with a healthcare professional trained in therapeutic education and COPD should probably be offered to all COPD patients (G2B).

The efficacy of therapeutic education is optimized in the context of pulmonary rehabilitation.

What should be the remote monitoring?

The frequency of consultations and examinations should be adapted to the patient condition (severity, risk factors, comorbidities), and exacerbation severity (expert agreement) ([Table 10](#)).

After a mild to moderate exacerbation, a medical contact is necessary in case of non-improvement of symptoms after the initiation of the personalized care action plan (G1B).

After a moderate exacerbation, a clinical reassessment by the attending physician is justified one week after the episode (expert agreement).

After a severe exacerbation, a first reassessment by the attending physician appears justified one week after patient discharge (expert agreement).

After a severe exacerbation, a consultation at 1, 3, 6 and 12 months should be proposed with alternating consultations between the attending physician and the pulmonologist (expert agreement).

Table 10 Monitoring proposals after AECOPD.

Follow-up	1 week	1 month	3 months	6 months	1 year
Phone contact	x				
Family physician consultation	x	x		x	
	In case of hospitalization				
Chest physician consultation		x	x		x
		In case of (very) severe COPD (Gold III or IV)			
Pulmonary rehabilitation	x		x		
	Should be proposed during the month following hospital discharge for AECOPD				
Arterial blood gases	x	x	x		
	If oxygen therapy initiated during hospitalization for AECOPD	If oxygen therapy initiated during hospitalization for AECOPD	If no recent data available		
PFT			x		x
ETT	x				
	Should be proposed in the 3 months after discharge in case of cardiovascular risk factors or if pulmonary hypertension is suspected ^a				

AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; PFT: pulmonary function tests; TTE: transthoracic echocardiography.

^a When no previous transthoracic echocardiography has been performed in the previous monitoring.

The remote monitoring of an exacerbation may usefully be based on a multiprofessional management involving nurse, physiotherapist, dietician and psychologist (G1A).

The assessment of the indication and optimization of drug treatments as well as the non-drug management are identical to the management of stable COPD patients (expert agreement).

Place of vaccination

In COPD patients, it is recommended to initiate the pneumococcal vaccination by a conjugate vaccine (PCV13), followed by a polysaccharide vaccine (PPSV23) 8 weeks later (G1B). For patients who have previously received the PPSV23 vaccine, an administration of a PCV13 vaccine must be performed at least 1 year after the last PPSV23. A revaccination is recommended with PPSV23 five years after the initial vaccination, regardless of the pneumococcal vaccination scheme (G2C).

There was no other vaccine guideline for COPD patients in 2017: for the rest, it is necessary to follow the vaccine guidelines for the general population (G1B).

Financial disclosures

The regular updates of the COPD guidelines are funded by the *Société de pneumologie de langue française* (SPLF), which is the project's promoter, using its own funds.

During the five previous years, Alain Bernady has received honorarium or funds to participate to: congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting,

expert boards from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Chiesi, Mundipharma, Orkyn, Isis Médical, Vitulaire, Resmed and Weimann.

Disclosure of interest

During the five previous years, Arnaud Bourdin has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, AstraZeneca, GSK, Novartis, Regeneron, Roche, Almirall, Teva and Sanofi.

During the five previous years, Pierre-Régis Burgel has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Aptalis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Vertex and Zambon.

During the five previous years, Nicolas Carlier has received funds to participate to congress(es) from Pfizer and Boehringer Ingelheim.

During the five previous years, François Chabot has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline and Novartis.

During the five previous years, Jean-Michel Chavailon has received honorarium or funds to participate to congress(es) (Novartis), training course(s) (AstraZeneca,

Novartis) and as a clinical investigator in research work(s) (Chiesi).

During the five previous years, Jacques Citteé has received honorarium from Novartis for two training courses organized for family physicians.

During the five previous years, Yann-Erick Claessens has received honorarium or funds to participate to training course(s) and consulting from Biomérieux and to participate to consulting activities and expert boards from Roche Diagnostics.

During the five previous years, Bertrand Delclaux has received funds to participate to congress(es) and expert boards from Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, BMS, Lilly and Novartis.

During the five previous years, Gaétan Deslée has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Holaira, BTG/PneumRx, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Chiesi and Novartis.

During the five previous years, Martin Dres has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Pulsion Medical System and AstraZeneca.

During the five previous years, Christian Ghasarossian has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), and expert boards from Novartis Pharma et AstraZeneca.

During the five previous years, Christophe Girault has received honorarium or funds to participate to congress(es), training course(s), consulting, expert boards and research works from Fisher & Paykel Healthcare et Philips-Respironics.

During the five previous years, Antoine Guerder has received funds to participate to congress(es) from Novartis and AstraZeneca.

During the five previous years, Christophe Gut Gobert has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), expert boards and research works from Novartis, Pfizer and GlaxoSmithKline.

During the five previous years, Gilles Jebrak has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), expert boards from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, Novartis, Pfizer and Pierre Fabre.

During the five previous years, Stéphane Jouneau has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, boards and research works from Actelion, AIRB, BMS, Boehringer, Chiesi, Gilead, GSK, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche and Savara/Serendex.

During the five previous years, Guillaume Leveiller has received honorarium or funds to participate to congress(es), and meeting(s) from Lilly, Novartis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, MSD, GSK, Pfizer, MundiPharma, Pierre Fabre, Sandoz, Roche, Intermune. He has participated to an expert board for Boehringer Ingelheim.

During the five previous years, Alain Lorenzo has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific

communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Novartis.

During the five previous years, Hervé Mal has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Pfizer, Actelion, CSL Behring, Roche, Boehringer, LFB, Astellas, Isis Medical and SOS Oxygène.

During the five previous years, Nicolas Molinari has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from AstraZeneca, Oniris et APARD.

During the five previous years, Hugues Morel has received honorarium or funds from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chiesi, Chugai, Lilly, Novartis and Roche.

During the five previous years, Hervé Pegliasco has received honorarium or funds to participate to congress(es), training course(s), research works and expert boards from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK and Novartis.

During the five previous years, Jeanne-Marie Perotin-Collard has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s) from Novartis, Stallergènes, Boehringer Ingelheim and ALK-Abelló.

During the five previous years, Jacques Piquet has received honorarium or funds to participate to congress(es) and expert board(s) from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim et GlaxoSmithKline.

During the five previous years, Sandrine Pontier-Marchandise has received honorarium or funds to participate to congress(es) from Vitalaire, Orkyn, Sadir, Philips-Respironics and Resmed, for scientific communication(s) or training course(s) from Vitalaire, Orkyn and Sadir and for consulting or expert boards from Orkyn and Weinmann-Lowenstein.

During the five previous years, Matthieu Revest a received honorarium from Pfizer, a research grant from Novartis and funds to participate to a congress from Merck.

During the five previous years, Grégory Reychler has received honorarium or funds to participate to training course(s) and expert boards from Abbott and Aerogen.

During the five previous years, Nicolas Roche has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), research works and expert boards from Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, TEVA, Zambon and 3M.

During the five previous years, Sandrine Stelianides has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s) and expert boards from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline and Novartis.

During the five previous years, Pierre Tattevin has received honorarium or funds to participate to congress(es), scientific communication(s), training course(s), consulting, expert boards and research works from Astellas, AstraZeneca, Aventis, Basilea, Bristol-Myers Squibb, Gilead

Sciences, Janssen & Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, the Medicines Company and ViiV-Healthcare.

During the five previous years, Nicolas Bele, Agnès Bellocq, Gabriel Berne, Alexis Ferré, Arnaud Gacouin, Jésus Gonzalez, Pascal Gouilly, Vincent Morel, Frédérique Noël, Antoine Rabbat and Pascale Surpas declare no conflict of interest related to the topic of these guidelines.

Appendix 1. *modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire for dyspnea assessment*

Grade	Description
0	Not troubled with breathlessness except with strenuous exercise
1	Troubled by shortness of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill
2	Walks slower than people of the same age on the level because of breathlessness or has to stop for breath when walking at own pace on the level
3	Stops for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on the level
4	Too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing

Appendix 2. Rudkin scale for assessing sedation depth

Score	Patient status
1	Alert, oriented
2	Drowsy
3	Closed eyes, responding to the call
4	Closed eyes, responding to a slight tactile stimulation ^a
5	Closed eyes, not responding to a slight tactile stimulation ^a

^a Firm but not painful pinch of the ear lobe.

Version française

Introduction

Contexte

La BPCO est la maladie respiratoire chronique dont le poids sur la santé publique est le plus grand par sa morbidité, sa mortalité et les dépenses de santé qu'elle induit [1]. Pour les individus atteints, la BPCO est une source majeure de handicap par la dyspnée, la limitation d'activité, les exacerbations, le risque d'insuffisance respiratoire chronique, les manifestations extra-respiratoires qu'elle entraîne. Le poids de cette maladie est encore susceptible de croître au cours des 20 prochaines années au moins, selon les projections de l'Organisation mondiale de la santé. Les exacerbations de BPCO (EABPCO) représentent la complication la plus fréquente, parfois mortelle, de la maladie. Elles représentent une source majeure de morbidité, de mortalité, de mobilisation du système de soins, de dépenses de santé (coûts directs), de perte de productivité (coûts indirects). De multiples audits dans divers pays notamment européens ont montré une grande hétérogénéité de leur prise en charge, et une fréquence élevée de pratiques éloignées des recommandations. Optimiser la prise en charge est donc nécessaire.

Historique

La Société de pneumologie de langue française (SPLF) a élaboré dès 1996 ses premières recommandations sur la prise en charge de la BPCO. En 2001, le groupe international Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) a publié ses premières propositions pour la prise en charge de la BPCO. La mise en place de ce groupe s'était faite sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), organisme fédéral américain en charge des affections respiratoires. Les documents GOLD font l'objet de mises à jour annuelles et d'une révision tous les 5 ans [1]. Les propositions qu'ils contiennent ne sont pas vouées à constituer des recommandations mais des propositions constituant un canevas à adapter par chaque région ou pays en fonction de ses spécificités (poids et facteurs de risque de la maladie, ressources disponibles, organisation du système de santé, pratiques...). Dans cette perspective, le groupe GOLD intègre des délégués nationaux de nombreux pays de toutes les régions du monde. Depuis 2006, l'initiative GOLD est partenaire du programme Global Alliance against chronic Respiratory Diseases (GARD) de l'OMS.

En 2003, la SPLF a développé une actualisation de ses recommandations sur la BPCO, prenant en compte le rapport du groupe GOLD, et abordant dans des chapitres spécifiques la prise en charge des EABPCO [2]. En 2005, elle a élaboré des recommandations sur la réhabilitation respiratoire des malades atteints de BPCO [3]. En 2009–2010, la SPLF a actualisé partiellement ses recommandations sur la BPCO, se focalisant sur la prise en charge diagnostique (hors aspects spécifiques des explorations fonctionnelles respiratoires) et thérapeutique à l'état stable [4]. En 2014 sont parues ses recommandations sur les explorations fonctionnelles respiratoires dans la BPCO.

Le présent document porte sur les recommandations sur la prise en charge des exacerbations. Il se fonde sur une méthodologie adaptée de celle de GRADE.

Objectifs et cibles des recommandations

Objectifs

Les objectifs des recommandations de la SPLF pour la prise en charge des EABPCO sont :

- d'améliorer leur prévention ;
- d'améliorer leur prise en charge diagnostique et évaluative ;
- d'améliorer leur traitement pharmacologique et non pharmacologique ;
- d'impliquer toutes les composantes des systèmes de soins concernés et des politiques de santé ;
- d'encourager la recherche sur les EABPCO.

Cibles

Pour atteindre ces objectifs, les recommandations s'adressent à plusieurs cibles :

- médecins, pneumologues et non pneumologues, médecins généralistes en particulier, ainsi que médecins urgentistes et réanimateurs ;
- soignants paramédicaux : kinésithérapeutes, infirmières ;
- patients et leur entourage ;
- autorités de santé.

Méthodologie, déroulement du processus

Le présent document se fonde sur une méthodologie de type GRADE. Les recommandations sont présentées de la façon suivante : « il faut faire ou il ne faut pas faire (G1) ; il faut probablement faire ou il ne faut probablement pas faire (G2) », assorti du niveau de preuve (Tableau 1) : niveau A (élevé/haut/fort), B (modéré) ou C (faible/bas). Exemple : « La vaccination annuelle antigrippale saisonnière est recommandée chez les patients atteints de BPCO (G1A) ». L'absence de mention d'un niveau de preuve signifie qu'il est très bas ou inexistant (absence d'étude).

Comité d'organisation

Depuis 2008, les actualisations des recommandations de la SPLF sur la prise en charge de la BPCO sont sous la responsabilité d'un Comité d'organisation présidé par le Pr G. Huchon (ancien président du Comité national contre les maladies respiratoires (CNMR) puis de la Fondation du souffle et délégué national pour la France auprès du groupe GOLD) puis le Pr N. Roche (coordinateur du Groupe de travail BPCO de la SPLF et membre du Comité scientifique GOLD) et constitué de :

- Pr F. Chabot (président de la SPLF) ;
- Dr Y. Grillet (ancien président du Syndicat de l'appareil respiratoire [SAR] et de l'Association BPCO) ;
- Pr B. Housset (ancien président de la Fédération française de pneumologie [FFP et président de la Fondation du Souffle]) ;
- Dr J. Piquet (mandaté par le Collège des pneumologues des hôpitaux généraux) ;

Tableau 1 Cotation du niveau de preuve des études. D'après la référence [7] et Guyatt et al. PATS 2012 (2007 ATS/ERS Workshop).

Source des données	Évaluation initiale de la qualité : niveau de preuve	Facteurs de réduction de la qualité	Facteurs de majoration de la qualité	Cotation finale : niveau de preuve :
Essais contrôlés randomisés	Fort/élevé/haut	Risque de biais Résultats inconsistants Preuves indirectes Manque de précision	Grande amplitude d'effet Relation dose-réponse Facteurs de confusion résiduels pris en compte	Fort/élevé/haut (A) Modéré (B) Faible/bas (C) Très faible/bas (D)
Études observationnelles	Faible/bas			

- M. A. Murez puis M. P. Casadevall (mandatés par la Fédération française des associations et amicales d'insuffisants respiratoires [FFAAIR]), tous deux décédés ;
- Dr P. Serrier (pneumologue, ancien médecin généraliste).

Bilan des recommandations existantes, recherche bibliographique

S'agissant d'une adaptation/actualisation de recommandations existantes, une recherche bibliographique a été effectuée pour identifier les recommandations, les différentes études et les revues de la littérature publiées au cours des 12 dernières années (depuis les recommandations SPLF 2003 [2]) en langues française et anglaise sur les différentes questions détaillées ci-dessus. Les recommandations internationales issues du groupe GOLD 2014 [1] et celles du Royaume-Uni (NICE 2010) [5] ont été également examinées.

Principes méthodologiques de la classification en niveaux de preuve

L'appréciation du niveau de preuve des publications en rapport avec chaque question a été basée sur la qualité des méthodologies utilisées, notamment l'adéquation des protocoles de recherche à la question posée, l'existence de biais, la puissance statistique des études, les caractéristiques des populations recrutées. Pour chaque question, le niveau de preuve a été pris en compte pour déterminer la force des recommandations correspondantes [6,7]. Il est toutefois important de souligner que la force des recommandations ne s'appuie pas exclusivement sur le niveau de preuve des études publiées. Elle prend également en compte l'applicabilité et l'impact clinique selon la population concernée, les coûts, la nature du système de santé [8]. Ainsi, à partir d'une seule étude randomisée, même de bonne qualité méthodologique, il est parfois difficile de fournir une recommandation de grade 1 (fort). Les recommandations présentées ici constituent un guide et une source de références pour le prescripteur ; elles tiennent compte des particularités du système de soins français et, notamment lorsqu'il s'agit de prescription, des autorisations de mise sur le marché. Ces recommandations ne peuvent prétendre fixer des règles pour tous les cas de figure rencontrés en clin-

ique : elles se veulent applicables « dans le cas général », sans exclure l'existence de cas particuliers auxquels elles ne s'appliquent pas obligatoirement.

Il faut noter que les chapitres ayant trait à la réanimation représentent une part importante du document en raison de l'importance clinique du sujet et de l'importance numérique de la littérature à haut niveau de preuve qui s'y rapporte. Le texte long de ces recommandations, ainsi que les références bibliographiques associées sont disponibles en ligne sur le site de la *Revue des Maladies Respiratoires*.

Groupe de travail

Pour mener à bien l'élaboration des recommandations actualisées, un groupe de travail a été constitué, coordonné par :

- Pr Stéphane Jouneau, pneumologue, CHU de Rennes, Rennes, France ;
- Dr Martin Dres, pneumologue et réanimateur, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France ;
- Dr Antoine Guerder, pneumologue, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France ;
- Dr Graziella Brinchault, pneumologue, CHU de Rennes, Rennes, France ;
- Pr Nicolas Roche, pneumologue, groupe hospitalier Cochin, Paris, France ;
- Mme Fabienne Duguet, SPLF, Paris, France.

Les auteurs des différentes questions, en plus des coordinateurs, étaient :

- Dr Nicolas Bele, pneumologue et réanimateur, Draguignan, France ;
- Dr Agnès Bellocq, pneumologue et physiologiste, Paris, France ;
- Dr Alain Bernady, pneumologue, Cambo-les-Bains, France ;
- Dr Gabriel Berne, urgentiste, centre hospitalier de Saint-Brieuc, Saint-Brieuc, France ;
- Pr Arnaud Bourdin, pneumologue, CHU de Montpellier, Montpellier, France ;
- Pr Pierre-Régis Burgel, pneumologue, hôpital Cochin, Paris, France ;
- Dr Nicolas Carlier, pneumologue, hôpital Cochin, Paris, France ;

- Pr François Chabot, pneumologue, CHU de Nancy, Nancy, France ;
- Dr Jean-Michel Chavaillon, pneumologue, centre hospitalier d'Antibes, Antibes, France ;
- Dr Jacques Cittée, médecin généraliste, université Paris XII, L'Haÿ-les-Roses, France ;
- Pr Yann-Erick Claessens, urgentiste, centre hospitalier de Monaco, Monaco ;
- Dr Bertrand Delclaux, pneumologue, centre hospitalier de Troyes, Troyes, France ;
- Pr Gaëtan Deslée, pneumologue, CHU de Reims, Reims, France ;
- Dr Alexis Ferré, pneumologue, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France ;
- Dr Arnaud Gacouin, réanimateur, CHU de Rennes, Rennes, France ;
- Dr Christophe Girault, réanimateur, CHU de Rouen, Rouen, France ;
- Pr Christian Ghasarossian, médecin généraliste, université Paris Descartes, Palaiseau, France ;
- M. Pascal Gouilly, kinésithérapeute, Nancy, France ;
- Dr Christophe Gut-Gobert, pneumologue, CHU de Brest, Brest, France ;
- Dr Jesus Gonzalez-Bermejo, pneumologue, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ;
- Dr Gilles Jebrak, pneumologue, hôpital Bichat, Paris, France ;
- Dr Frédéric Le Guillou, pneumologue, La Rochelle, France ;
- Dr Guillaume Léveiller, pneumologue, centre hospitalier de Saint-Brieuc, Saint-Brieux, France ;
- Pr Alain Lorenzo, médecin généraliste, université Paris Descartes, La Norville, France ;
- Pr Hervé Mal, pneumologue, hôpital Bichat, Paris, France ;
- Dr Nicolas Molinari, santé publique, CHU de Montpellier, Montpellier, France ;
- Dr Hugues Morel, pneumologue, centre hospitalier d'Orléans, Orléans, France ;
- Dr Vincent Morel, palliatologue, CHU de Rennes, Rennes, France ;
- Pr Frédérique Noel, médecin généraliste, université Paris Descartes, Paris, France ;
- Dr Hervé Pégliasco, pneumologue, clinique Ambroise-Paré, Marseille, France ;
- Dr Jeanne-Marie Perotin, pneumologue, CHU de Reims, Reims, France ;
- Dr Jacques Piquet, pneumologue, centre hospitalier de Montfermeil, Montfermeil, France ;
- Dr Sandrine Pontier, pneumologue, CHU de Toulouse, Toulouse, France ;
- Dr Antoine Rabbat, pneumologue, hôpital Cochin, Paris, France ;
- Dr Matthieu Revest, infectiologue, CHU de Rennes, Rennes, France ;
- M. Grégory Reyckler, kinésithérapeute, Bruxelles, Belgique ;
- Dr Sandrine Stelianides, pneumologue, hôpital Bichat, Paris, France ;
- Dr Pascale Surpas, pneumologue, centre médical de Bayère, Charnay, France ;
- Pr Pierre Tattevin, infectiologue, CHU de Rennes, Rennes, France.

Recherche et analyse bibliographiques, documents de travail et leur discussion

Pour chaque question, une recherche bibliographique a été effectuée sur la période allant de janvier 2003 (date des précédentes recommandations de la SPLF sur les exacerbations de BPCO) à novembre 2014.

À partir des résultats des interrogations, les articles traitant effectivement des questions abordées ont été analysés selon le système GRADE (Tableau 1).

Les recommandations sont intégrées au texte de la façon suivante : « il faut faire ou il ne faut pas faire (G1) ; il faut probablement faire ou il ne faut probablement pas faire (G2) » assorti du niveau de preuve A (élevé/haut), B (modéré) ou C (faible/bas). Exemple : « La vaccination annuelle antigrippale saisonnière est recommandée chez les patients atteints de BPCO (G1A). » L'absence de mention d'un niveau de preuve signifie qu'il est très bas ou inexistant (absence d'étude).

Un document de travail (version 1) a été élaboré par chaque auteur ou groupe d'auteurs, présentant les propositions de recommandations et l'argumentaire les sous-tendant, accompagnés des grades de recommandations et niveaux de preuve correspondants.

Ce document a fait l'objet d'une première discussion lors d'une réunion de l'ensemble des membres du GT, le 9 décembre 2014.

Le document résultant (version 2) a été discuté en session plénière lors du Congrès de pneumologie de langue française le 31 janvier 2015. L'objectif était de permettre aux pneumologues de tous horizons de s'exprimer sur les propositions de recommandations. Pour les membres de l'assistance qui n'auraient eu la possibilité de formuler leurs remarques à cette occasion en raison du temps limité disponible, une adresse e-mail a été fournie pour recueillir leurs commentaires.

Après amendements tenant compte des remarques émises, les textes (version 3) ont été soumis au groupe de lecture (GL, composition fournie dans le supplément électronique).

À la suite des commentaires du GL, une version modifiée (version 4) a été rédigée par les coordinateurs après discussion avec les membres du GT par courriers électroniques, avant d'être soumise au Conseil scientifique de la SPLF.

Champ épidémiologique

Quelles sont les définitions d'une exacerbation et d'une décompensation de BPCO ?

Les définitions des exacerbations utilisées dans les très nombreuses études, revues de littérature et recommandations sont hétérogènes, reflétant l'absence de définition unanimement admise d'une exacerbation de BPCO (EABPCO).

Définition de l'exacerbation

La SPLF retient la définition suivante : l'exacerbation est un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires (notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique : soit une

simple augmentation des bronchodilatateurs (dans ce cas, une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation) soit l'ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et/ou corticothérapie orale).

Définition de la gravité (ou sévérité) d'une exacerbation

Une classification a été proposée avec plusieurs degrés de gravité : léger (augmentation des symptômes contrôlée sans nouveau traitement), modéré (requérant une antibiothérapie et/ou une corticothérapie), grave (ou sévère) caractérisé par une hospitalisation. Cette classification est pragmatique mais ne peut être appliquée qu'a posteriori, une fois les décisions thérapeutiques et d'orientation prises. Elle est donc adaptée aux études mais non à la pratique clinique.

En pratique clinique, la gravité est appréciée sur les caractéristiques de la maladie à l'état de base, la présence de signes cliniques, les comorbidités et la fréquence des exacerbations. Les exacerbations peuvent être ainsi être classées en graves/sévères (présence d'au moins un signe clinique de gravité, voir plus loin), ou non graves.

Définition d'une décompensation

En 2003, la SPLF avait défini les décompensations comme des exacerbations susceptibles d'engager le pronostic vital. Le terme « décompensation », propre à la langue française, est en pratique employé avec des significations différentes suivant les auteurs. Pour ces raisons, il est recommandé de préférer le terme « exacerbation sévère » (ou grave).

Quel est l'impact d'une exacerbation de BPCO et de la répétition des exacerbations sur l'évolution de la maladie ?

Impact des exacerbations sur la survie

L'impact négatif à court et long terme des EABPCO sur la survie est bien établi pour les exacerbations sévères, c'est-à-dire celles nécessitant une hospitalisation.

Il ne semble pas y avoir d'effet démontré des exacerbations modérées sur la mortalité.

Impact des exacerbations sur le déclin de la fonction respiratoire

L'impact des exacerbations de BPCO sur le déclin du VEMS est controversé. En effet, un tel effet est inconstamment mis en évidence et semble d'une amplitude modeste, dont la pertinence clinique reste à démontrer.

Impact des exacerbations sur la qualité de vie

Plusieurs études montrent une altération de la qualité de vie au moment d'une EABPCO ou d'une hospitalisation pour EABPCO.

Après une exacerbation, l'amélioration de la qualité de vie survient en 4 à 12 semaines chez les patients n'ayant pas de nouvelle exacerbation.

La répétition des exacerbations, notamment celles conduisant à une hospitalisation, a un effet durable sur l'altération de la qualité de vie.

Les exacerbations non rapportées par le patient contribuent aussi à l'altération de la qualité de vie.

Impact des exacerbations sur la survenue ultérieure d'exacerbations

Les études de cohorte observationnelles ont suggéré l'existence d'un phénotype « exacerbateur fréquent ».

La survenue d'exacerbations pourrait favoriser les exacerbations suivantes.

Impact des exacerbations sur l'activité physique

L'activité physique diminue pendant et après les exacerbations.

L'amélioration de l'activité physique après une hospitalisation semble lente et inconstante.

La répétition des exacerbations semble associée à une décroissance plus rapide de l'activité physique.

L'absence de reprise de l'activité physique suite à une hospitalisation ou à une exacerbation non hospitalisée pourrait être associée à une augmentation du risque de survenue d'une nouvelle exacerbation.

Impact des exacerbations sur les comorbidités

L'impact des exacerbations sur la dégradation de l'état nutritionnel et musculaire est connu depuis de nombreuses années.

Un impact des exacerbations sur le risque cardiovasculaire a également été suggéré.

Enfin, la dépression est fréquente chez les patients atteints de BPCO et plusieurs études retrouvent une association entre dépression et exacerbations, bien qu'il reste à expliciter le sens de cette association.

Quelles sont les conséquences socio-économiques des exacerbations de BPCO ?

Les EABPCO ont un coût socio-économique élevé.

Les variations d'un pays à l'autre sont très importantes (avec un rapport d'un pour dix), essentiellement relatives aux disparités des systèmes de santé.

Les coûts directs sont essentiellement liés à l'hospitalisation alors que l'évaluation des coûts indirects reste approximative mais avoisinerait les 15 % du coût global.

Une exacerbation prise en charge en ambulatoire représente un coût moyen de l'ordre de 15 à 300 euros contre environ 4000 euros pour une hospitalisation. La part médicamenteuse de ces coûts est faible.

Un peu plus de 130 000 hospitalisations pour EABPCO ont été recensées en 2012, en augmentation (+15,5 % par rapport à 2007 [données PMSI nationales]), pour un coût direct annuel de l'ordre de 680 millions d'euros.

La prise en charge en hospitalisation à domicile comme alternative à l'hospitalisation conventionnelle a fait l'objet d'une méta-analyse ; au-delà de l'efficacité clinique (cf. chapitre dédié), l'avantage socio-économique est significatif. Il faut peut-être favoriser ce type de prise en charge ambulatoire pour les EABPCO sans signe de gravité initiale (accord d'experts).

Facteurs déclenchants des exacerbations de BPCO

Les infections, virales et bactériennes, semblent représenter le principal facteur déclenchant d'une EABPCO. Les

infections virales sont majoritairement liées aux rhinovirus et aux virus de la grippe. Les EABPCO d'origine virale semblent plus longues que les exacerbations d'autres étiologies. Parmi les bactéries responsables d'EABPCO on retrouve principalement *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. *Pseudomonas aeruginosa* peut également entraîner une EABPCO mais surtout chez les patients les plus sévères. Ces mêmes bactéries peuvent coloniser les voies aériennes inférieures des patients atteints de BPCO à l'état stable ; dans ce cas, leur présence endobronchique lors d'une EABPCO rend plus difficile leur imputabilité dans la genèse de l'exacerbation. La purulence ou la majoration de la purulence de l'expectoration lors d'une EABPCO semble être le meilleur marqueur d'une origine bactérienne de l'exacerbation.

La deuxième cause d'EABPCO est représentée par la pollution secondaire aux particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM10 et PM2,5), à l'ozone (O₃), au dioxyde de soufre (SO₂) et au dioxyde d'azote (NO₂).

L'arrêt des traitements de fond représente aussi une cause d'EABPCO. Toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EABPCO.

Enfin, près d'un tiers des EABPCO restent sans cause retrouvée. Sont parfois incriminés les médicaments sédatifs (anxiolytiques et neuroleptiques sédatifs, morphiniques), les anti-tussifs, les infections extra-respiratoires (par le biais du syndrome infectieux général), les traumatismes thoraciques et tassements vertébraux, la chirurgie thoracique ou abdominale.

L'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la pneumonie ne sont pas considérées comme des causes mais comme des diagnostics différentiels des exacerbations, dont elles peuvent compliquer l'évolution.

Champ de l'évaluation clinique

Comment reconnaître une exacerbation de BPCO ?

L'EABPCO peut avoir un début brutal ou progressif et durer quelques jours à plusieurs semaines.

Devant un patient connu comme atteint de BPCO, le diagnostic d'EABPCO est retenu devant une aggravation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes (dyspnée, toux, volume et/ou purulence des expectorations), conduisant à une modification thérapeutique (incluant une simple augmentation des doses de bronchodilatateurs, dans ce cas, une durée > 24 h est exigée pour parler d'exacerbation) (G1).

Devant un patient non connu comme atteint de BPCO mais présentant un tableau d'infection respiratoire basse (ou tout épisode aigu de symptômes bronchiques : toux, expectoration, dyspnée, sifflements thoraciques), il faut penser à une EABPCO devant l'existence d'un ou plusieurs des éléments suivants (G2) :

- un âge supérieur à 40 ans ;
- un tabagisme supérieur à 10 paquets-années (tabagisme actif ou sevré) ou exposition professionnelle à des empoussièrages ;
- des épisodes antérieurs identiques (de nombreuses EABPCO sont non rapportées) ;

Tableau 2 Facteurs de risque précoces et tardifs d'aggravation d'une exacerbation de BPCO. Adapté de GOLD 2014 [2].

Facteurs de risque d'aggravation précoce

Stade GOLD de la maladie sous-jacente
Encombrement bronchique important
Aggravation rapide de la dyspnée

Facteurs de risque d'aggravation tardive

Épisodes antérieurs d'exacerbations ayant nécessité une hospitalisation
Exacerbations fréquentes
Âge avancé

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

- une dyspnée (évaluée par exemple au moyen du questionnaire mMRC [Annexe 1]) ;
- une toux et/ou expectoration chronique ;
- la présence de comorbidités connues comme fréquemment associées à la BPCO (coronaropathie, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, anxiété, dépression, ostéoporose, diabète, dénutrition, cancer bronchopulmonaire).

Le diagnostic et la prise en charge précoce d'une EABPCO nécessitent de délivrer aux patients et à leur entourage une information précise sur la maladie et ses symptômes d'alerte.

Signes de gravité et facteurs pronostiques

Signes de gravité d'une exacerbation

La première étape de l'interprétation de la gravité de l'épisode en cours est basée sur l'histoire médicale du patient et sur la présence de signes de gravité clinique.

Elle peut être complétée par une analyse des critères précoces ou plus tardifs d'aggravation (Tableau 2).

Facteurs pronostiques d'une exacerbation

La mortalité hospitalière des exacerbations sévères de BPCO est, au sein de populations non sélectionnées, de l'ordre de 6,7 % (et jusqu'à 30 % en cas d'admission en soins intensifs) et le surcroît de mortalité à moyen terme est de 15,6 %, ce qui renforce l'idée que la durée de la période critique excède celle de l'hospitalisation.

Les exacerbations graves seraient par ailleurs un facteur de risque de mortalité indépendant de la sévérité de la pathologie à l'état basal, telle que mesurée par l'index BODE.

L'évolution clinique d'une exacerbation dépend de deux composantes majeures :

- la gravité de l'exacerbation, associée à la sévérité de l'obstruction bronchique à l'état basal et lors de la période aiguë ;
- le contexte général du patient évalué par la présence de comorbidités. L'âge constitue dans ce cadre un facteur de risque spécifique.

La nécessité, pour la première fois, d'un recours à la ventilation non invasive (VNI) serait également prédictive d'un risque de décès à 1 mois de 29,3 % et à 5 ans de 76,3 %.

Tableau 3 Critères d'hospitalisation des patients avec EABPCO (niveau de preuve G2B).

Critère
Âge > 85 ans Dyspnée à l'état basal (échelle MRC) stade 4 à 5 Respiration paradoxale et/ou mise en jeu des muscles respiratoires accessoires Confusion/troubles de conscience
EABPCO : exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive.

Enfin la répétition des exacerbations graves est associée à un risque accru de décès, quelle qu'en soit la cause.

Certaines études ont cherché à développer des scores cliniques afin d'évaluer le pronostic d'une exacerbation. Cependant, l'absence de validation externe des scores disponibles en limite la généralisation, et il n'est pas établi que l'utilisation de tels scores modifie significativement la prise en charge et l'évolution d'une exacerbation de BPCO, ce qui en restreint l'utilité en pratique courante.

Critères d'hospitalisation

Il n'existe pas à l'heure actuelle de score prédictif de mortalité et/ou d'évolution défavorable suffisamment validé pour être recommandé en pratique clinique pour décider de l'hospitalisation d'un patient présentant une EABPCO (accord d'experts).

Seules trois études proposent des critères clinico-biologiques simples d'utilisation et corrélés à la mortalité intra- et extra-hospitalière, sans validation externe à l'heure actuelle. Ces études se sont intéressées aux critères conduisant à l'hospitalisation ou non de patients admis aux urgences pour une EABPCO sans données concernant ce type de patients pris en charge en médecine ambulatoire.

Au vu des données concordantes de ces études, il faut probablement hospitaliser les patients présentant les critères présentés dans le [Tableau 3](#) (G2B).

En dehors des critères issus de la littérature listés ci-dessus, il n'existe pas de niveau de preuve suffisant pour recommander individuellement l'utilisation d'autres critères d'hospitalisation. La décision d'hospitalisation s'appuie donc sur une évaluation clinique globale pouvant être guidée par les critères retenus dans les consensus internationaux et dans les études, sans que ceux-ci ne soient exhaustifs ni pertinents pris individuellement (accord d'experts) ([Tableau 4](#)).

Bien entendu, le « bon sens clinique » reste au premier plan dans la décision d'hospitalisation d'un patient : un patient peut être géré en ambulatoire même s'il présente un ou plusieurs des critères listés ci-dessus et inversement, un patient peut nécessiter l'hospitalisation même en l'absence d'un des critères listés ci-dessus.

Diagnostiques différentiels

La radiographie thoracique joue un rôle majeur dans le diagnostic différentiel d'une EABPCO.

Tableau 4 Critères d'hospitalisation des patients avec EABPCO (niveau de preuve « Accord d'experts »).

Critère
<i>Terrain</i>
Âge > 70 ans Patient isolé socialement État général Niveau d'activité Sévérité de la BPCO sous-jacente Exacerbations fréquentes Arythmie récente Oxygénothérapie de longue durée ATCD IOT pour IRA <i>Comorbidités</i> AOMI Pontage coronarien Échec premier traitement
<i>Clinique</i>
SpO ₂ < 90 % <i>Flapping</i> Fréquence cardiaque > 110/min Cyanose OMI Trop mal pour un simple test de marche de 3 min après 1 ^{er} traitement au SAU Incertitude diagnostique <i>Anomalies biologiques ou radiologiques</i> Anomalies radiologiques pH PaO ₂ Anomalies aiguës à l'ECG Anémie (Hb < 10 g/dL) Insuffisance rénale : urée > 12 mmol/L CO ₂ sérique > 35 mmol/L
EABPCO : exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; Hb : hémoglobine ; IOT : intubation oro-trachéale ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; OMI : œdème des membres inférieurs ; ECG : électrocardiogramme.

L'embolie pulmonaire, la pneumonie communautaire et l'œdème pulmonaire cardiogénique ont en commun de représenter des affections aiguës dont la fréquence est plus élevée en cas de BPCO, dont les symptômes peuvent mimer ceux d'une exacerbation (et inversement), et qui justifient une prise en charge spécifique pour éviter qu'elles ne grevent le pronostic.

Ces trois diagnostics doivent être évoqués en cas d'évolution non favorable d'une exacerbation présumée prise en charge conformément aux recommandations (voir chapitres correspondants).

Embolie pulmonaire

Il n'existe pas d'argument à ce jour pour une utilisation différente, chez les patients atteints de BPCO, des algorithmes diagnostiques standards pour l'embolie pulmonaire lors de l'évaluation initiale (G1C).

Une évolution non satisfaisante d'un épisode d'aggravation respiratoire chez un patient atteint de

BPCO, notamment en cas d'hypoxémie inexpliquée et/ou d'hypocapnie ou de baisse de la PaCO₂ par rapport à l'état de base, doit faire évoquer ce diagnostic (G1C).

En l'absence de données actuelles de la littérature suggérant une démarche thérapeutique particulière, la prise en charge d'un événement thromboembolique chez un sujet atteint de BPCO doit obéir aux mêmes principes que dans la population générale (molécules, modalités, surveillance, durée de traitement) (G1C).

Pneumonie communautaire

Une radiographie thoracique doit être proposée en présence d'arguments cliniques évocateurs de pneumonie ou de signes de gravité, d'une évolution défavorable d'un épisode présumé correspondre à une exacerbation de BPCO et en cas de prise en charge hospitalière (G1D).

En cas de diagnostic de pneumopathie aiguë communautaire, la prise en charge (modalités, choix et durée de l'antibiothérapie) doit obéir aux recommandations en vigueur, après prise en compte de l'âge, des facteurs de risque de mortalité et des signes de gravité éventuels (G1D).

Œdème pulmonaire cardiogénique

Les performances médiocres de l'examen physique et de la radiographie de thorax pour le diagnostic de dysfonction ventriculaire gauche, et les difficultés d'accès et de réalisation de l'échocardiographie chez ces patients, justifient l'utilisation de biomarqueurs comme aide au diagnostic (G1C). Les peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP, voir plus loin le chapitre « biomarqueurs ») semblent présenter les meilleures performances dans ce contexte, principalement pour leur valeur prédictive négative.

Quelles sont les investigations nécessaires en ville lors d'une exacerbation de BPCO ?

Lors d'une EABPCO, en l'absence d'argument (histoire clinique et examen clinique) pour une hospitalisation, il est recommandé de pratiquer (accord d'experts) :

- une évaluation de la saturation transcutanée en oxygène (SpO₂). Une SpO₂ ≥ 90 % en air ambiant, traduit une oxygénation suffisante malgré l'exacerbation ;
- un contrôle gazométrique si la SpO₂ < 90 % en air ambiant. Ce seuil doit être modulé selon la valeur de base du patient ;
- un contrôle gazométrique des patients insuffisants respiratoires chroniques bénéficiant d'une oxygénothérapie.

Il n'est pas recommandé de réaliser de façon systématique (accord d'experts) :

- un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) sauf en cas portage bactérien chronique (c.-à-d. *P. aeruginosa*) ou d'échec d'une antibiothérapie de première ligne ;
- un électrocardiogramme, sauf si la fréquence cardiaque est inférieure à 60/min, ou supérieure à 100/min ;
- un bilan sanguin, sauf si :
 - contrôle de comorbidité : diabète, insuffisance rénale,
 - incertitude diagnostique : dosage des D-dimères (éliminer une embolie pulmonaire), dosage du BNP (éliminer une participation cardiaque) ;

- une radiographie thoracique, sauf si incertitude diagnostique (pneumothorax, œdème pulmonaire cardiogénique, pneumonie, pleurésie) ;
- une spirométrie.

Dans tous les cas une consultation chez un pneumologue est recommandée au décours d'une EABPCO (accord d'experts).

Quelles sont les investigations nécessaires lors d'une exacerbation de BPCO chez un patient hospitalisé ?

Il est recommandé de réaliser un bilan biologique comprenant numération-formule sanguine, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, étude de la fonction rénale (accord d'experts).

Il est recommandé de pratiquer une gazométrie artérielle, en précisant les modalités de prélèvement (accord d'experts).

L'ECBC n'est pas recommandé en première intention chez un patient hospitalisé pour une EABPCO (accord d'expert). En revanche, en cas de suspicion d'infection à germes résistants (échec d'une première ligne d'antibiothérapie, antécédent d'infection ou colonisation à germes résistants), il est recommandé de réaliser un ECBC avec analyse bactérienne à la recherche notamment de *P. aeruginosa* (accord d'experts). Un ECBC peut également être effectué en cas d'immunodépression, d'EABPCO itératives, d'exacerbation sévère ou d'obstruction bronchique sévère.

La spirométrie n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'EABPCO dans le cas général ; elle peut toutefois apporter un élément d'orientation dans certains cas particuliers, notamment si le diagnostic de BPCO n'a pas été confirmé auparavant par une spirométrie (EABPCO révélant la maladie) et si elle est réalisable dans de bonnes conditions (cf. recommandations de la SPLF). Dans tous les cas, une spirométrie doit être réalisée au décours en période stable (accord d'experts). La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) n'est pas recommandée.

Il est recommandé de réaliser systématiquement une radiographie de thorax devant un tableau d'EABPCO hospitalisée, en privilégiant un examen réalisé debout de face en salle de radiologie pour en améliorer la qualité et l'interprétation. Elle aide à éliminer les diagnostics différentiels (œdème pulmonaire cardiogénique, pneumothorax, cancer...) (accord d'experts). L'échographie thoracique peut également être utilisée pour aider aux diagnostics différentiels chez les pneumologues formés à son utilisation.

La tomographie densitométrie thoracique n'est pas recommandée dans le cas général. Elle est supérieure à la radiographie de thorax pour le diagnostic d'épanchement pleural, de pneumopathie ou de cancer. Elle doit être proposée :

- de manière générale, en cas de doute diagnostique (accord d'experts) ;
- spécifiquement, si les données cliniques et biologiques font suspecter une embolie pulmonaire (angio-TDM) (grade G1A).

Il est recommandé de réaliser systématiquement un électrocardiogramme devant toute EABPCO hospitalisée

(accord d'experts). Il n'est pas recommandé de réaliser une échocardiographie systématiquement devant une EABPCO hospitalisée sauf en cas de suspicion de pathologie cardiaque associée (accord d'experts).

Quelles sont les investigations nécessaires lors d'une exacerbation de BPCO ? Place des biomarqueurs

Exacerbation de BPCO et dyspnée d'origine cardiaque

Il est possible d'utiliser le dosage des peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP) en routine pour déterminer l'origine cardiaque ou extracardiaque de la dyspnée aiguë chez un patient atteint de BPCO.

Du fait de leur valeur prédictive négative élevée, des valeurs de peptides natriurétiques inférieures au seuil sont très en faveur d'une cause extracardiaque (niveau de preuve A).

Les concentrations des peptides natriurétiques s'élevant dans de nombreuses situations, une valeur au-dessus du seuil de positivité doit être interprétée en prenant en compte le contexte clinique (niveau de preuve B) et en tenant compte de l'âge et de la fonction rénale.

Si le patient possède un dosage de peptides natriurétiques de référence à l'état stable, cette valeur doit probablement être utilisée pour interpréter le résultat obtenu lors d'un épisode de dyspnée aiguë (G2C).

Exacerbation de BPCO et dyspnée d'origine infectieuse

Chez des patients pour lesquels le diagnostic de pneumonie aiguë a été éliminé, les performances de la protéine C-réactive (CRP) sont variables d'une étude à l'autre et insuffisantes pour étayer le diagnostic d'exacerbation de BPCO d'origine bactérienne (niveau de preuve B).

Les données actuelles ne permettent pas de recommander l'utilisation de la procalcitonine dans la prise en charge des EABPCO.

Valeur pronostique des biomarqueurs dans l'exacerbation aiguë de BPCO

Les concentrations de peptides natriurétiques et de troponine sont un indicateur de morbi-mortalité lors d'une exacerbation aiguë chez un patient BPCO ; en l'absence de preuve scientifique valide, le dosage systématique de BNP et NT-proBNP ne peut être recommandé dans la décision de traitement et d'orientation d'une exacerbation de BPCO (accord d'experts).

Les performances de la CRP et de la procalcitonine sont insuffisantes pour évaluer la sévérité d'une exacerbation aiguë chez un patient BPCO ; en l'absence de preuve scientifique valide, le dosage systématique de CRP et procalcitonine ne peut être recommandé dans la décision de traitement et d'orientation d'une exacerbation de BPCO (accord d'experts).

Les données sur la pro-adrénomédulline (proADM) et l'endothéline sont préliminaires et ne permettent pas d'identifier leur potentiel intérêt pour évaluer la sévérité d'une EABPCO.

Champ thérapeutique : prise en charge en ville

Quels traitements pharmacologiques inhalés sont indiqués lors d'une exacerbation de BPCO ?

Les bronchodilatateurs inhalés sont indiqués en cas d'EABPCO prise en charge en ville (G1D).

Il n'y a pas suffisamment d'arguments dans la littérature pour recommander une corticothérapie inhalée en cas d'EABPCO prise en charge en ville (niveau de preuve D).

Quelle est la place de l'antibiothérapie ?

L'algorithme présenté sur la Fig. 1 résume l'attitude préconisée vis-à-vis de la prescription d'antibiotiques (G1B). La durée recommandée pour l'antibiothérapie est de 5 jours.

Quelle est la place des corticoïdes systémiques ?

Malgré le manque de données disponibles sur les effets de ces traitements lors des exacerbations prises en charge en ville, le groupe de travail formule pour ces situations les mêmes recommandations que chez les patients hospitalisés (voir ce chapitre), d'utilisation au cas par cas, donc non systématique, des corticoïdes systémiques. La répétition de cures courtes de corticoïdes systémiques peut conduire à des effets secondaires systémiques, à prendre en compte dans la réflexion bénéfice–risque.

Quelles mesures non médicamenteuses associées ?

L'analyse de la bibliographie ne trouve aucune étude traitant spécifiquement de la prise en charge non médicamenteuse des EABPCO en ville.

Sous réserve de la présence d'un encombrement bronchique, il existe un faible niveau de preuves que certaines techniques de désencombrement des voies respiratoires ont des effets bénéfiques :

- techniques de désencombrement manuelles telles que l'expiration lente totale à glotte ouverte en position infra-latérale (ELTGOL) ou l'*active cycle of breathing technique* (ACBT) ;
- techniques de désencombrement instrumentales qui appliquent une pression positive dans les voies respiratoires, telles que la ventilation en percussion intrapulmonaire et la pression expiratoire positive (PEP).

Il n'existe aucun niveau de preuve sur l'intérêt des programmes de mobilisation précoce (associés ou non à l'électrostimulation) au cours ou décours immédiat des exacerbations en ville.

Les paramédicaux (infirmiers, kinésithérapeutes) associés au médecin traitant et au pneumologue dans la prise en charge quotidienne multidisciplinaire des patients atteints de BPCO en ville ont un rôle de sentinelle avec l'analyse régulière des signes de gravité du patient justifiant ou non d'une hospitalisation. Ce rôle de prévention de l'aggravation par l'évaluation clinique n'a pas été démontré par des études mais est probablement incontournable.

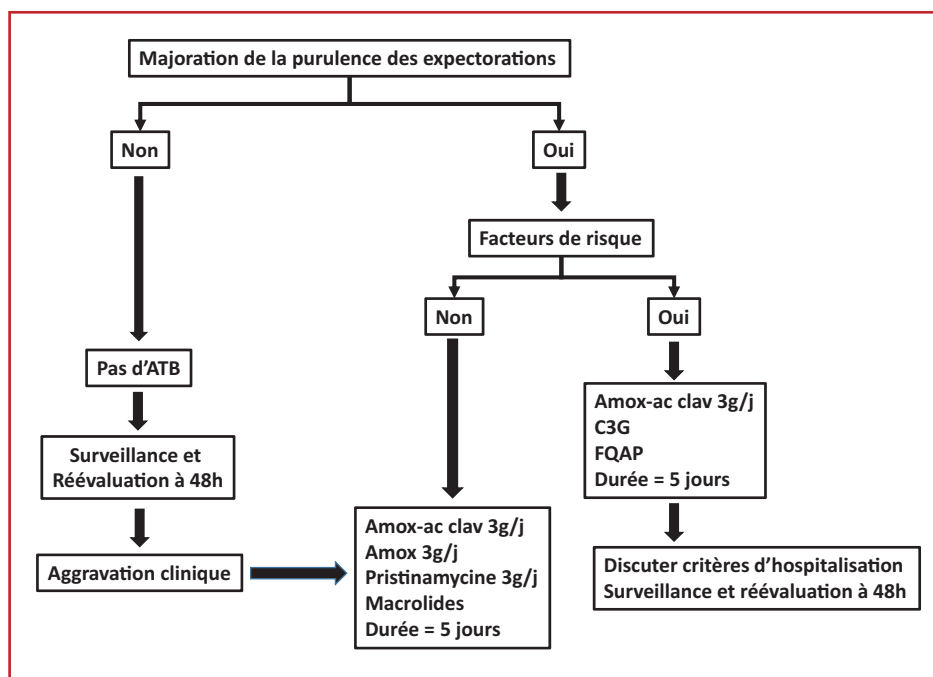


Figure 1. Antibiothérapie des exacerbations de BPCO (EABPCO) en ambulatoire. ATB : antibiotiques. Facteurs de risque : (VEMS < 50 % de la valeur prédite, plus de deux exacerbations par an, cardiopathie ischémique, oxygénothérapie à domicile, corticothérapie orale chronique).

Comment organiser le suivi à court terme ?

La majorité des EABPCO doit être prise en charge en ambulatoire. Une réévaluation précoce entre 24 et 72 heures par un médecin est préconisée (G1C).

En l'absence d'amélioration dans les 48 à 72 h l'hospitalisation est proposée (G2C) et recommandée en cas d'aggravation (G1C).

L'organisation du système de santé actuel en France ne permet pas de recommander l'hospitalisation à domicile pour la prise en charge des EABPCO (G2).

Champ thérapeutique : prise en charge hospitalière

Quels traitements pharmacologiques inhalés sont indiqués lors d'une exacerbation de BPCO prise en charge à l'hôpital ?

Il est recommandé d'utiliser des bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (bêta-2 agonistes avec ou sans anticholinergiques) en cas d'EABPCO prise en charge en hospitalisation (G1A).

En cas d'exacerbation sévère, il est recommandé d'utiliser un mode d'administration par nébulisations (G1).

Il n'y a pas suffisamment d'arguments dans la littérature pour proposer l'utilisation de bronchodilatateurs de longue durée d'action en cas d'EABPCO prise en charge en hospitalisation (G2D).

Il n'y a pas non plus suffisamment d'arguments dans la littérature pour proposer une corticothérapie inhalée en cas d'EABPCO prise en charge en hospitalisation (G2D).

L'utilisation de magnésium par voie inhalée n'est pas recommandée dans le traitement des EABPCO (G1A).

Quelles indications et modalités d'antibiothérapie ?

Il faut probablement tenir compte de la purulence de l'expectoration pour prescrire une antibiothérapie chez un patient hospitalisé pour EABPCO (G2).

Face à une exacerbation, il faut faire un ECBC :

- en cas d'échec d'antibiothérapie préalable (G1) ;
- en cas d'antécédent de colonisation/infection à *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Achromobacter* (G2) ;
- probablement :
 - en cas d'obstruction bronchique sévère connue motivant l'hospitalisation du patient (G2),
 - en cas de sévérité de l'épisode motivant l'hospitalisation du patient, d'autant plus qu'il nécessite une hospitalisation dans un secteur de réanimation ou de soins intensifs (G2),
 - en cas d'immunodépression.

On ne peut actuellement pas recommander de prescrire une antibiothérapie sur une seule valeur de CRP dans les EABPCO (G1).

De même, on ne peut émettre de recommandation sur l'intérêt de la procalcitonine dans les EABPCO à la différence des pneumonies communautaires graves.

Il faut probablement prescrire une antibiothérapie dans les exacerbations hospitalisées lorsqu'une des conditions suivantes est présente :

- expectoration purulente ;
- signe(s) de gravité ;
- terrain à risque : BPCO avec obstruction bronchique très sévère (VEMS < 30 % de la théorique) ou comorbidités susceptibles de menacer le pronostic vital (accord d'experts).

Plusieurs éléments doivent être pris en compte dans le choix d'une antibiothérapie dans les EABPCO :

- la présence de facteurs de risque d'évolution non favorable (corticothérapie au long cours, exacerbations fréquentes, VEMS < 30 %, comorbidités cardiovasculaires, hospitalisations récentes) ;
- la notion d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents ;
- la notion d'un *P. aeruginosa* ou d'une entérobactérie.

La voie d'administration (orale ou intraveineuse) dépend de la capacité du patient à absorber des aliments et de la pharmacocinétique du traitement. Dans la mesure du possible, la voie orale est privilégiée.

La durée de l'antibiothérapie est de 5 (à 7) jours (accord d'experts).

En cas d'évolution défavorable à 48 heures chez le patient hospitalisé, il est recommandé de modifier l'antibiothérapie après avoir pratiqué un ECBC (G1).

Quelle est la place des corticoïdes systémiques ?

Il est possible d'utiliser les corticoïdes systémiques chez le patient hospitalisé pour EABPCO (G2A). Il semble légitime de ne pas recommander une utilisation systématique dans tous les cas compte tenu des effets secondaires associés, mais plutôt de privilégier une utilisation au cas par cas.

Ce traitement pourrait être proposé notamment chez les patients ne s'améliorant pas sous traitement optimal (accord d'experts).

Si on utilise les corticoïdes systémiques, une durée de 5 jours et des doses de 30–40 mg/j de prednisone, sont recommandées (G1A). Les voies veineuse et orale peuvent être indistinctement utilisées.

La répétition de cures courtes de corticoïdes systémiques peut conduire à des effets secondaires systémiques, à prendre en compte dans la réflexion bénéfice—risque.

Quelle est la place des autres traitements médicamenteux ?

L'aide au sevrage tabagique

L'aide au sevrage tabagique doit être systématiquement proposé selon les modalités recommandées par la Haute Autorité de santé (HAS) si le tabagisme n'est pas stoppé.

La théophylline et autres méthylxanthines

La théophylline par voie veineuse a un effet bronchodilatateur modeste. Les données de la littérature sont limitées quant au bénéfice de son utilisation sur le VEMS, les scores cliniques, le recours à l'hospitalisation et la durée d'hospitalisation. Les effets secondaires digestifs et cardiovasculaires sont non négligeables rendant son utilisation difficile. Il ne faut pas utiliser en routine les méthylxanthines et dérivés (c.-à-d. théophylline), par voie veineuse ou orale dans les EABPCO (G1B).

L'héliox

L'utilisation d'un mélange hélium oxygène (79 % d'hélium, 21 % d'oxygène) a été proposé dans les EABPCO. Ce mélange peut être utilisé comme gaz lors de nébulisation ou lors de la ventilation invasive ou non invasive. Du fait d'une densité

moindre, il diminuerait le travail ventilatoire et améliorerait les échanges gazeux.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander en routine l'utilisation de l'héliox dans les EABPCO.

Il ne faut pas utiliser l'héliox dans les EABPCO à la place du mélange air/oxygène lors de nébulisation ou avec une ventilation invasive ou non invasive (G1B).

Oxygénothérapie

Une EABPCO peut s'accompagner d'une hypoxémie mais aussi d'une hypercapnie.

L'oxygénothérapie peut corriger l'hypoxémie mais peut aussi aggraver une éventuelle hypercapnie, pouvant conduire à une acidose respiratoire.

L'oxygénothérapie est classiquement indiquée en première intention via des lunettes nasales, avec une titration afin d'obtenir une SpO₂ entre 88 et 92 %. L'utilisation de masques à effet Venturi permet une détermination plus fiable de la FIO₂ administrée.

Il faut surveiller de manière très rapprochée, cliniquement et gazométriquement, les patients présentant une EABPCO chez qui une oxygénothérapie a été initiée.

Autres traitements

Dans le traitement des EABPCO, que ce soit en ville ou en hospitalisation, il n'y a pas de place établie des traitements mucomodificateurs.

Quand débiter, comment gérer et quand arrêter la ventilation non invasive ?

La VNI doit être la technique de choix en première intention en cas d'indication à une ventilation mécanique chez les patients atteints de BPCO présentant une exacerbation aiguë sévère avec insuffisance respiratoire aiguë (G1A), à condition que les contre-indications de la VNI soient absentes (G1B) (Tableau 5, Fig. 2).

L'application d'une VNI en plus du traitement médical est recommandée chez les patients atteints de BPCO en

Tableau 5 Contre-indications de la ventilation non invasive (VNI).

Environnement inadapté, expertise insuffisante de l'équipe
Patient non coopérant, agité opposant à la technique
Indication à une intubation immédiate (sauf VNI en pré-oxygénation)
Coma (sauf coma lié à l'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique)
Épuisement respiratoire
État de choc, troubles du rythme ventriculaire grave
Sepsis sévère
Immédiatement après un arrêt cardiorespiratoire
Pneumothorax non drainé
Obstruction des voies aériennes supérieures (sauf apnées du sommeil obstructives)
Vomissements incoercibles
Hémorragie digestive haute
Traumatisme cranio-facial
Tétraplégie traumatique aiguë à la phase initiale

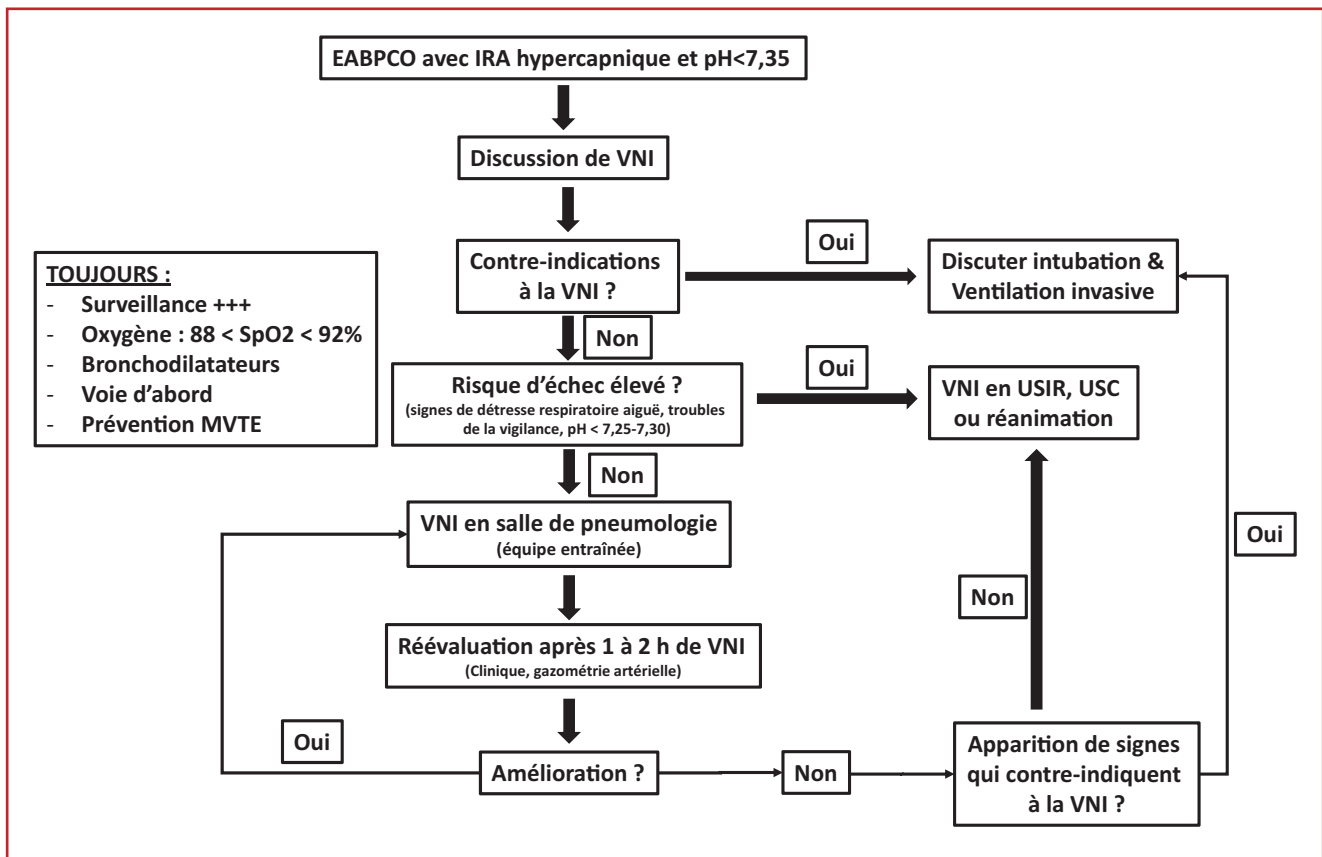


Figure 2. Stratégie d'application de la ventilation non invasive (VNI) au cours d'une exacerbation avec insuffisance respiratoire aiguë avec acidose respiratoire chez un patient atteint de BPCO. EABPCO : exacerbation de BPCO ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë ; MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; USIR : unité de soins intensifs respiratoires ; USC : unité de surveillance continue.

insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique et $\text{pH} < 7,35$ (G1A).

Les effets bénéfiques démontrés et attendus de la VNI sont les suivants : amélioration des paramètres ventilatoires (baisse de la fréquence respiratoire, augmentation du volume courant et du volume minute, diminution du travail respiratoire), amélioration des échanges gazeux (baisse de la PaCO_2 et correction du pH), diminution de la fréquence de recours à l'intubation, diminution de la durée de séjour (niveau de preuve élevé) et de la mortalité en fonction des études.

Au mieux, la VNI doit être appliquée en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs ou en réanimation, en tout cas dans un lieu où le recours à l'intubation est possible à tout moment sans risque majeur pour le patient (G2C).

Chez les patients avec EABPCO et insuffisance respiratoire aiguë moins grave ($\text{pH} > 7,30$), une VNI appliquée en dehors de la réanimation, est possible après une phase de formation et d'apprentissage des services concernés (G2C).

La ventilation en pression positive (mode de ventilation à deux niveaux de pression ou mode en aide inspiratoire) est privilégiée (G2C).

L'interface préconisée en première intention en situation aiguë est le masque facial ou buconasal (G2B).

La VNI en aiguë avec des ventilateurs de domicile est possible chez les patients avec exacerbation aiguë sévère de BPCO (G2B).

La durée d'application de la VNI n'est pas codifiée.

Une surveillance clinique et gazométrique est nécessaire (G2B).

Le bénéfice clinique et gazométrique de la VNI doit être évalué précocement (1 à 2 h) (G2B).

En cas d'échec de la VNI ou de contre-indication à la VNI, une intubation et la mise en place d'une ventilation mécanique invasive doivent être possible sans retard préjudiciable pour le patient (G2B).

Les modalités de sevrage de la VNI ne sont pas clairement définies.

Au décours d'une exacerbation aiguë sévère, le sevrage définitif de la VNI peut être difficile.

Les indications de poursuite d'une VNI au domicile (au décours d'une exacerbation aiguë sévère) ne sont pas définies.

Quand proposer une ventilation mécanique endotrachéale ?

Le recours à la ventilation mécanique endotrachéale par intubation oro-trachéale s'impose sans délai en cas de menace vitale immédiate (apnée, pause ou épuisement respiratoire, agitation extrême, coma, arrêt cardiorespiratoire, collapsus, troubles du rythme sévères) (accord d'experts) (Tableau 6).

Tableau 6 Indication de la ventilation mécanique endotrachéale au cours d'une EABPCO sévère.

Arrêt cardiaque ou respiratoire
 Pause respiratoire ou *gasp* traduisant un épuisement respiratoire
 Trouble rythme ventriculaire grave
 État de choc
 Coma (sauf coma hypercapnique d'une insuffisance respiratoire chronique)
 Agitation psychomotrice non contrôlée
 Inhalation bronchique
 Toux inefficace persistante
 Contre-indication à la VNI ou absence d'expérience en VNI
 Échec de la VNI

EABPCO : exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ; VNI : ventilation non invasive.

En cas d'échec de la VNI ou de contre-indication à la VNI, il faut discuter et pouvoir proposer une intubation et une ventilation mécanique endotrachéale sans retard préjudiciable pour le patient (G2). Les facteurs de risque d'échec de la VNI sont détaillés dans le [Tableau 5](#).

En cas d'exacerbation sévère hypercapnique compliquée de trouble de la vigilance et/ou d'un pH < 7,25, il faut certainement différer la ventilation mécanique endotrachéale et proposer une VNI en première intention à condition que :

- le patient soit admis dans une unité de soins intensifs ou éventuellement une unité de surveillance continue entraînée ;
- l'équipe soignante soit expérimentée dans l'utilisation de la VNI ;
- le patient bénéficie d'une réévaluation clinico-biologique (fréquence respiratoire, score de Glasgow, pH) précoce (1 à 2 h) et régulière (4–6 h) ;
- le recours à la ventilation mécanique endotrachéale soit possible sans délai en cas d'aggravation, d'absence d'amélioration ou d'intolérance à la VNI (G2).

Il faut probablement recueillir les directives anticipées lors des phases de stabilité des patients atteints de BPCO, afin d'aider en cas d'exacerbation la prise de décision d'un recours à la ventilation mécanique endotrachéale et d'honorer les souhaits des patients (accord d'experts).

En l'absence de directives anticipées et d'impossibilité de recueillir le consentement éclairé des patients en exacerbation, l'indication de la ventilation mécanique endotrachéale chez les patients les plus sévères doit se discuter collégialement et conformément à la législation actuelle. Il faut probablement prendre en compte dans l'élaboration de la décision les critères suivants : le facteur déclenchant et notamment son caractère réversible, la sévérité de la BPCO, l'âge, l'état nutritionnel (indice de masse corporelle, l'albuminémie), les comorbidités associées et le degré d'autonomie antérieure à l'exacerbation (accord d'experts).

Tableau 7 Critères de sevrabilité à évaluer au quotidien.*Critères respiratoires*

$FiO_2 < 0,5$ ou rapport $PaO_2 / FiO_2 \geq 150$ mmHg
 $PEPe \leq 5$ cmH₂O
 $f / Vt \leq 105$ cycles/min/L^{a,b}

Critères généraux

Absence de sédation ou bon état de vigilance sous sédation légère
 Stabilité de l'état cardiovasculaire et absence ou faibles doses de vasopresseurs
 Toux efficace et absence d'encombrement bronchique notable

FiO_2 : fraction inspirée en oxygène ; PEPe : pression expiratoire positive extrinsèque ; f / Vt : rapport fréquence respiratoire/volume courant expiré.

^a Critère non obligatoire, d'autant moins que la probabilité clinique de succès du sevrage/extubation est élevée.

^b Valeur seuil de 85 cycles/min/L potentiellement plus discriminante dans la BPCO.

Comment sevrer de la ventilation mécanique ? Sevrage conventionnel et place de la ventilation non invasive pour le sevrage de la ventilation mécanique

La BPCO représente l'une des pathologies les plus exposées aux difficultés et/ou à l'échec du sevrage/extubation de la ventilation mécanique invasive (accord d'experts).

Le clinicien doit évaluer dès que possible la faisabilité et l'issue potentielle du sevrage/extubation selon le terrain ([Tableaux 7 et 8](#)), a fortiori chez un patient atteint de BPCO, pour en optimiser les conditions, limiter la durée de ventilation mécanique invasive (VMI), voire proposer des alternatives au sevrage conventionnel (accord d'experts).

Le sevrage/extubation de la VMI chez le patient atteint de BPCO doit répondre aux conditions habituelles du sevrage conventionnel (désédation et critères de sevrabilité à rechercher dès que possible au quotidien, épreuve de sevrage en ventilation spontanée [VS]) (G1A).

Les spécificités du sevrage conventionnel chez le patient atteint de BPCO doivent prendre en compte les éléments suivants (accord d'experts) :

Tableau 8 Facteurs de risque d'échec d'extubation pour l'application de la VNI « préventive ».

Âge > 65 ans
 Score APACHE II > 12 (jour d'extubation)
 Insuffisance cardiaque
 Plus d'une comorbidité (autre qu'insuffisance cardiaque, dont la BPCO)
 Plus d'un échec consécutif à une épreuve de sevrage
 $PaCO_2 > 45$ mmHg pendant l'épreuve de sevrage ou post-extubation immédiat
 Toux inefficace
 Stridor post-extubation (sans nécessité de réintubation immédiate)

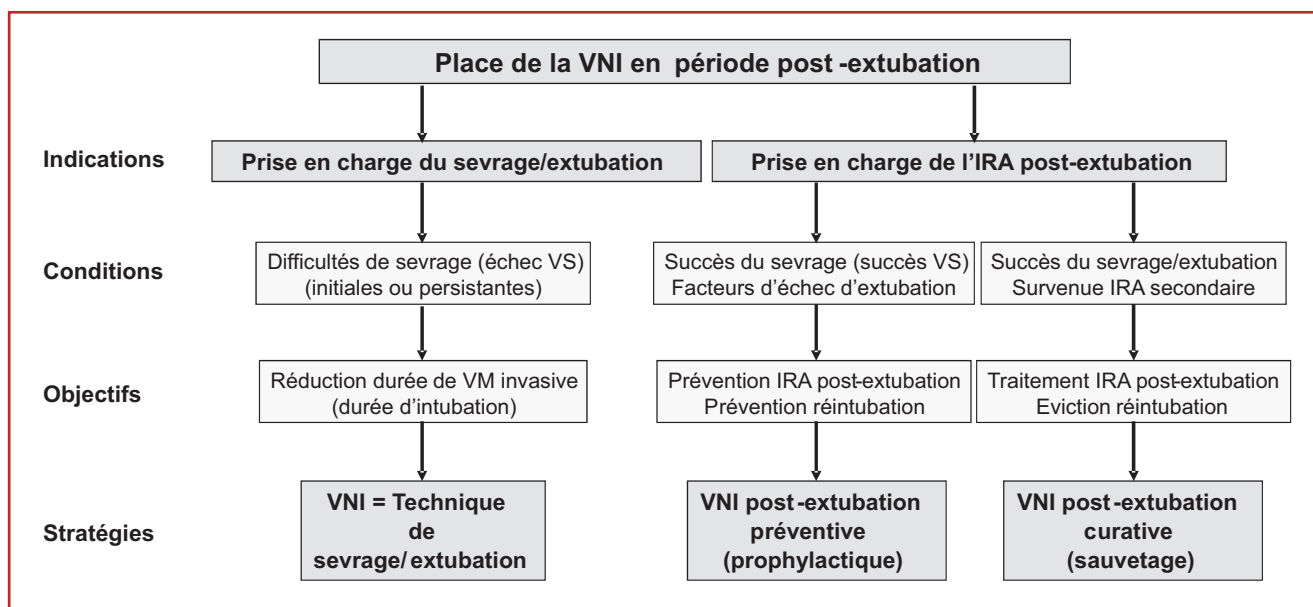


Figure 3. Place de la VNI au cours de l'assistance ventilatoire post-extubation. VNI : ventilation non invasive ; VMI : ventilation mécanique invasive ; VS : ventilation spontanée ; IRA : insuffisance respiratoire aiguë.

- la technique d'épreuve de sevrage en VS en privilégiant l'aide inspiratoire (7 à 8 cmH₂O) sans PEPe en première intention ;
- l'optimisation parallèle des réglages de l'aide inspiratoire (pente, trigger inspiratoire, cyclage inspiration/expiration) ;
- la prise en compte du type d'humidification (filtre versus humidificateur chauffant) ;
- la prolongation de la durée de l'épreuve de sevrage de 30 min jusqu'à 2 heures ;
- la réalisation plus systématique d'un GDS artériel lors ou au décours de l'épreuve de sevrage selon sa tolérance clinique et la gravité de la BPCO sous-jacente ;
- la place de la kinésithérapie respiratoire tout au long du processus de sevrage/extubation.

Il existe un rationnel physiopathologique et clinique fort pour appliquer la VNI à la période post-extubation chez le patient BPCO (accord d'experts) (Fig. 3).

La VNI peut être utilisée comme technique de sevrage/extubation chez le patient BPCO présentant des difficultés de sevrage (échec d'une ou plusieurs épreuves de VS) sous réserve de bien maîtriser la technique de VNI et d'en respecter les contre-indications (G1A).

La VNI peut être utilisée pour prévenir la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë post-extubation (VNI post-extubation préventive) chez le patient atteint de BPCO à risque d'échec d'extubation (succès épreuve de VS mais hypercapnie > 45 mmHg pendant ou au décours immédiat de l'épreuve de VS) sous réserve de bien maîtriser la technique de VNI et d'en respecter les contre-indications (G1B).

En raison du manque d'évidence scientifique, la VNI appliquée pour traiter la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë post-extubation ne peut être fortement recommandée chez le patient atteint de BPCO. Cependant, il existe des arguments physiologiques et cliniques indirects pour proposer la VNI face à une insuffisance

respiratoire aiguë hypercapnique après une extubation programmée chez le patient atteint de BPCO sous réserve de bien maîtriser la technique de VNI et d'en respecter les contre-indications (accord d'experts).

Place de la trachéotomie pour le sevrage de la ventilation mécanique

La non réalisation d'une trachéotomie ne peut être justifiée par la crainte d'une complication liée au geste (avis d'experts).

Le choix entre technique percutanée et technique chirurgicale dépend avant tout des conditions d'organisation locale et de la maîtrise respective des deux techniques. Chez le patient atteint de BPCO, potentiellement très sécrétant, la technique percutanée semble devoir être privilégiée sur la technique chirurgicale car se compliquant moins fréquemment d'infection ou de difficultés de cicatrisation (accord d'experts).

Sur la base des données actuelles de la littérature, la réalisation systématique et précoce (avant j10 après intubation) d'une trachéotomie ne peut-être recommandée chez les patients atteints de BPCO (G1C).

En l'absence d'évidence scientifique et en rappelant l'absence d'intérêt démontré de la trachéotomie précoce, la réalisation d'une trachéotomie de première intention dès le premier échec d'épreuve de VS ne peut être recommandée chez le patient atteint de BPCO (accord d'experts).

Le recours à une trachéotomie après un premier échec de VS ne peut s'envisager qu'après avoir statué sur la non-faisabilité de la VNI post-extubation et s'être assuré de la gravité de la BPCO sous-jacente sur la base du nombre d'exacerbations antérieures ayant motivé une VMI, de difficultés de sevrage préalable, ou du recours ou non à une VNI au long cours plus que sur la seule sévérité de la BPCO évaluée selon la classification GOLD ou l'index de BODE (accord d'experts).

Chez les patients ayant un sevrage de la VNI difficile et/ou prolongé, il est recommandé d'envisager la trachéotomie chez les patients présentant une neuromyopathie acquise en réanimation et/ou des troubles de déglutition sévères (trachéotomie transitoire possible) ou après échec d'une extubation bien conduite sous VNI (accord d'experts).

Chez les patients ayant un sevrage de la VMI difficile et/ou prolongé, le recours à la trachéotomie doit être discuté avec les médecins référents du patient (pneumologue/médecin traitant) en tenant compte de l'état physiologique du patient, de son souhait et/ou de celui de sa famille, ainsi que du contexte socio-familial permettant d'envisager ou non une prise en charge à domicile (accord d'experts).

Le sevrage du patient trachéotomisé et ventilé doit être idéalement mené parallèlement à un programme de réhabilitation respiratoire, dans des structures spécifiques dédiées et expérimentées dans ce domaine (unités de sevrage et réhabilitation) dont le développement doit être encouragé (accord d'experts).

Les modalités de sevrage de la trachéotomie doivent inclure le recours aux modes de ventilation spontanés sur canule (aide inspiratoire décroissante ou périodes de VS) en période diurne puis nocturne, au dégonflage du ballonnet selon l'existence ou non de troubles de déglutition pour envisager la reprise de la phonation (valves phonatoires) puis la décanulation sous contrôle fibroscopique (accord d'experts).

En raison du manque d'évidence scientifique, la VNI appliquée pour décanuler un patient trachéotomisé ne peut être recommandée (accord d'experts).

Place de l'oxygénothérapie humidifiée à haut débit dans la prise en charge des exacerbations

En l'absence de données spécifiques publiées dans ce domaine, il n'y a pas d'évidence scientifique permettant de recommander l'utilisation de l'oxygénothérapie humidifiée à haut débit à quelque étape que ce soit de la prise en charge d'une EABPCO, en particulier à la phase de sevrage/extubation de la VMI ou en post-extubation.

Quelles mesures non médicamenteuses associées ?

Kinésithérapie

La kinésithérapie de désencombrement a montré son intérêt en fonction de la quantité de sécrétions (niveau de preuve A). Elle ne semble justifiée que pour des patients présentant un encombrement important (G1).

Les percussions et les manœuvres de toux assistée isolées peuvent être délétères sur l'obstruction bronchique (niveau de preuve B) et ne devraient pas être utilisées (G2). Les techniques actives de respirations (ACBT, drainage auto-gène et les techniques à pression expiratoire positive) ont montré leur efficacité en termes de désencombrement chez les patients atteints de BPCO, même si ce n'était pas spécifique à un contexte d'exacerbations (niveau de preuve B). Ces techniques devraient être utilisées prioritairement (G2). L'utilisation de la ventilation à percussions intrapulmonaires a montré un intérêt chez des patients en acidose

respiratoire modérée et chez des patients sous VNI ou sevrés de la ventilation mécanique sans entraîner d'effets secondaires (niveau de preuve A). Dans ces cas, la ventilation à percussions intrapulmonaires est recommandée (G1).

Nutrition

Les exacerbations sont fréquemment associées à une dégradation nutritionnelle qui est un facteur de mauvais pronostic. Une évaluation nutritionnelle doit être systématique (histoire pondérale, calcul de l'indice de masse corporelle et dosage albuminémie au minimum) dès qu'une exacerbation entraîne une hospitalisation et la décision de support nutritionnel doit être large (G1).

Électrostimulation musculaire

L'électrostimulation musculaire quadricepsale semble être un outil efficace pour le réentraînement à l'exercice des membres inférieurs au cours d'une EABPCO, en permettant de limiter la perte musculaire, d'augmenter la force musculaire, d'améliorer la distance au test de marche de six minutes (par rapport à une absence de stimulation) et d'augmenter la proportion de fibres musculaires de type II, de manière sûre et sans effet secondaire notable.

Toutefois, le très faible nombre d'études actuellement disponibles, le peu de patients inclus et l'absence de documentation d'un bénéfice sur des critères cliniques « durs » ne permettent pas de se prononcer davantage.

Il est possible d'utiliser l'électrostimulation musculaire dans la prise en charge des EABPCO (accord d'experts).

Mobilisation et exercice précoces, entraînement contre-résistance

Il n'est pas recommandé de réaliser (accord d'experts) un entraînement contre-résistance des muscles des membres supérieurs et inférieurs chez les patients hospitalisés pour EABPCO dès le début de l'exacerbation. Les séances de répétitions de flexions et extensions des membres tendent à montrer une amélioration supérieure (par rapport à un groupe non entraîné) de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes et de la force musculaire des membres inférieurs mais le risque de mortalité, en particulier cardiovasculaire semble accru dans les premiers jours de l'exacerbation. Toutefois, le faible nombre d'études actuellement disponibles, le peu de patients inclus et l'absence de documentation d'un bénéfice sur des critères cliniques « durs » ne permettent pas de se prononcer davantage.

En revanche débuter une réhabilitation respiratoire dans les suites immédiates d'une exacerbation, c'est-à-dire dans les 4 semaines de l'admission, est faisable et sécuritaire à condition de respecter les recommandations en vigueur pour le bilan initial et l'encadrement des séances (thématique abordée dans la partie « réhabilitation respiratoire »).

Techniques de relaxation et de ventilation

L'absence d'effet positif de tous les « exercices respiratoires » sur la dyspnée a été confirmée récemment. Quelques études de bas niveau récentes ouvrent des perspectives sur les exercices de contrôle ventilatoire lors d'une exacerbation ou sur les massages des muscles respiratoires accessoires.

Le bas niveau de preuve des études récentes et l'absence de nouvelles données sur d'autres techniques (massages réflexes ; yoga ; training autogène (exercices de maîtrise

Tableau 9 Check-list pour la sortie d'hospitalisation après EABPCO.

<i>Paramètres cliniques et fonctionnels</i>	
Mise en jeu des muscles respiratoires	Absente
SpO ₂ en air ambiant ou sous faible débit d'oxygène	> 88 à 90 %
Déambulation dans la chambre	Possible sans dyspnée majeure
Alimentation	Possible sans dyspnée majeure
Sommeil	Possible sans dyspnée majeure
Recours aux bronchodilatateurs de courte durée d'action	< 3 fois par jour
<i>Paramètres biologiques</i>	
Gaz du sang artériels	Absence d'acidose sur les dernières 24 h
<i>Paramètres socio-économiques</i>	
Aides à domicile si nécessaire	Planifiées
Oxygénothérapie longue durée si nécessaire	Mise en place
Kinésithérapie respiratoire si nécessaire	Mise en place
<i>Paramètres d'autogestion</i>	
Maniement des dispositifs inhalateurs	Acquis
Promotion de l'adhésion aux traitements	Réalisée
Reconnaissance des signes d'exacerbation	Acquise
Conduite à tenir individualisée en cas d'exacerbation	Acquise
Sevrage tabagique	Proposé
<i>Organisation du suivi à moyen terme</i>	
Médecin traitant et/ou pneumologue référent	Prévenu de l'hospitalisation et de la sortie
Ordonnances	Rédigées et expliquées
Consultation de suivi pneumologique	Prévue
Consultation de tabacologie	Prévue
Explorations fonctionnelles respiratoires	Prévues
Test de marche	Prévu
EABPCO : exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive.	

du corps) ; *biofeedback* ; acupression) ne permettent pas de recommander l'utilisation d'une technique de relaxation, de massages ou de ventilation dirigée lors des EABPCO (accord d'experts).

Quels sont les critères de retour à domicile ?

Il semble logique de préconiser une évaluation quotidienne de la réponse clinique aux traitements chez les patients hospitalisés pour EABPCO (G1D).

La mise en place d'un dispositif d'oxygénothérapie de longue durée doit être considérée en cas d'hypoxémie persistante (G1A). Cette prescription doit être reconsidérée à distance (G1A).

Lors de l'évaluation de la capacité du patient à rentrer à domicile, il est recommandé de vérifier avec le patient qu'il a reçu et compris les conseils et les explications nécessaires (G2D). Avant la sortie, il est recommandé de contacter les professionnels de santé en charge du patient (G1D). Le [Tableau 9](#) présente les critères de sortie pouvant être proposés.

Comment organiser la sortie ?

Le choix de la structure d'accueil lors de la sortie doit faire privilégier en première intention le retour à domicile s'il est possible (accord d'experts).

La sortie de l'hôpital est l'occasion d'inscrire le patient dans une démarche de suivi et de contrôle de sa maladie et de ses comorbidités (accord d'experts).

Un rendez vous de consultation de tabacologie doit être planifié en accord avec le patient encore fumeur (G1D).

Il est recommandé de proposer un suivi plus fréquent chez les patients exacerbateurs fréquents et chez les patients ayant séjourné en unités de soins intensifs ou en réanimation (accord d'experts).

En cas d'hospitalisation sans séjour en réanimation ou soins intensifs, une consultation de pneumologie avec contrôle spirométrique et gazométrique doit être planifiée entre un et deux mois (accord d'experts).

Les patients hospitalisés en soins intensifs ou réanimation doivent être revus en consultation de pneumologie dans les 4 semaines suivant la sortie (G2D).

À la sortie, un traitement bronchodilatateur de longue durée (associé ou non à une corticothérapie inhalée) doit être initié ou poursuivi (G1A).

Recommandations sur la mise en œuvre de la démarche palliative chez les patients qui présentent une exacerbation sévère

La loi du 2 février 2016 caractérise les éléments qui constituent une « obstination déraisonnable ». « Les actes de soins, d'investigation et de traitements ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris conformément à la volonté du patient et, si ce dernier est hors d'état

d'exprimer sa volonté, à l'issue d'une procédure collégiale » (G1A).

La loi du 2 février 2016 précise également les éléments à prendre en compte pour caractériser la volonté de la personne malade :

- si elle est en capacité de s'exprimer : « Le médecin a l'obligation de respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix et de leur gravité. Si, par sa volonté de refuser ou d'interrompre tout traitement, la personne met sa vie en danger, elle doit réitérer sa décision dans un délai raisonnable » (G1) ;
- si elle n'est pas en capacité de s'exprimer : « la limitation ou l'arrêt de traitement susceptible d'entraîner son décès ne peut être réalisé sans avoir respecté la procédure collégiale du code de déontologie et les directives anticipées ou, à défaut, sans que la personne de confiance, à défaut la famille ou les proches, aient été consultés » (G1).

L'évolution naturelle de la BPCO est caractérisée par un déclin graduel, ponctué par des épisodes aigus de détérioration et certains moments de récupération, avec une mort parfois soudaine et inattendue. L'évaluation pronostique est donc difficile.

La difficulté d'évaluer l'évolution d'une BPCO (et donc son pronostic), le fait que les symptômes rencontrés par les patients qui présentent un cancer et une BPCO en fin de vie soient sensiblement similaires ou même plus pénibles invite à introduire précocement les soins palliatifs dans la prise en charge (G1B).

Plus que des critères biologiques ou cliniques, répondre à la question ouverte « Serais-je étonné si mon patient décédait dans l'année » pourrait permettre de mieux repérer les malades qui pourraient bénéficier des soins palliatifs (G2D).

L'évaluation de la dyspnée nécessite l'utilisation d'échelles multidimensionnelles et unidimensionnelles (G1A). Cependant en fin de vie l'utilisation d'une échelle unidimensionnelle comme l'échelle de Borg est suffisante (G1B).

Dans la prise en charge symptomatique de la dyspnée, le seul traitement qui ait aujourd'hui un effet bien documenté, même s'il est modeste, sur la dyspnée est la morphine par voie systémique (G1A), même en la débutant à faible dose (G1A). Dans cette situation, il y a peu d'intérêt à dépasser des doses de morphine supérieures à 30 mg/j.

En fin de vie, chez les patients insuffisants respiratoires en soins palliatifs, les risques théoriques de la morphine ne sauraient restreindre sa prescription au regard des bénéfices démontrés (G1).

L'efficacité de l'oxygène dans la prise en charge de la dyspnée chez des patients en phase avancée ou terminale d'une BPCO est mal documentée (G2B).

Parallèlement aux thérapeutiques médicamenteuses, la prise en charge de la dyspnée nécessite des mesures générales d'accompagnement (G1C).

La sédation est la recherche, par des moyens médicamenteux, d'une diminution de la vigilance (mesurée par l'échelle de Rudkin, [Annexe 2](#)) pouvant aller jusqu'à la perte de conscience, dans le but de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être

proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté par le patient (G1A).

Champ de la prévention : quelles mesures préventives non médicamenteuses sont nécessaires après une exacerbation de BPCO ?

Quelle est la place de la réhabilitation respiratoire ?

La réhabilitation respiratoire chez le patient atteint de BPCO tout stade confondu peut être recommandée à tout moment dans l'objectif de réduire le handicap, diminuer les exacerbations et les coûts de santé (G2B). La réduction du nombre d'exacerbations à venir après une réhabilitation réalisée à l'état stable n'a été retrouvée que dans une seule étude de niveau de preuve A.

Débuter une réhabilitation respiratoire dans les suites immédiates d'une exacerbation, c'est-à-dire dans les 4 semaines de l'admission, est faisable et sûr à condition de respecter les recommandations en vigueur pour le bilan initial et l'encadrement des séances (G1A).

Du fait d'un sur-risque cardiovasculaire et de l'instabilité respiratoire possibles pendant la période post-exacerbation, la mise en place de ce type de réhabilitation, appelée réhabilitation respiratoire précoce, amène à être vigilant dans la recherche et le contrôle des comorbidités cardiovasculaires et dans la détection et la prise en charge les plus précoces possible d'une nouvelle exacerbation sévère.

Il est recommandé de proposer une réhabilitation respiratoire au décours immédiat (dans les 4 semaines) d'une exacerbation car elle apporte les bénéfices habituels sur la force musculaire, la dyspnée, la tolérance à l'exercice et la qualité de vie et surtout diminue le risque de réhospitalisation (G1A).

Les modalités de la réhabilitation respiratoire précoce ne diffèrent pas de celles de la réhabilitation faite en état stable, dans la mesure où elle doit être adaptée, individualisée et encadrée par une équipe transdisciplinaire.

Les suites immédiates d'une exacerbation, qui a le plus souvent fragilisé le patient, apparaissent comme une période idéale pour le mobiliser autour d'un entraînement physique adapté et l'impliquer dans un programme d'éducation thérapeutique.

Les besoins du travail éducatif identifiés conjointement avec le patient comprennent le plus souvent pendant cette période l'établissement d'un plan d'action de gestion des exacerbations et un apprentissage à l'auto-drainage bronchique et à l'utilisation des appareillages respiratoires incluant les dispositifs d'inhalation.

Il est également indispensable d'appréhender en cette période les besoins nutritionnels et psychosociaux du sujet afin de mettre en place des prises en charge spécifiques adaptées.

Chez le fumeur encore actif, un effort tout particulier sera mené sur le sevrage tabagique, l'exacerbation pouvant servir de levier de motivation (G1B).

La mise en place de la réhabilitation respiratoire précoce nécessite de développer des solutions de repérage des patients exacerbateurs, souvent hospitalisés hors des services de pneumologie, de disposer de moyens de coordination ville-hôpital et d'outils de planification

Tableau 10 Propositions de suivi après une EABPCO.

Suivi	1 semaine	1 mois	3 mois	6 mois	1 an
Contact téléphonique	x				
Consultation médecin traitant	x	x		x	
	En cas d'hospitalisation				
Consultation pneumologue		x	x		x
		En cas de BPCO stade III ou IV			
Réhabilitation respiratoire	x		x		
	À proposer dans le mois qui suit une hospitalisation pour EABPCO				
Gaz du sang	x	x	x		
	Si O ₂ instauré pendant l'EABPCO		Si pas de donnée récente disponible		
EFR			x		x
ETT	x				
	À proposer dans les 3 mois en cas de facteur de risque cardiovasculaire ou si suspicion d'hypertension artérielle pulmonaire ^a				

EABPCO : exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ; O₂ : oxygénothérapie (à domicile) ; EFR : épreuve fonctionnelle respiratoire ; ETT : échographie cardiaque transthoracique.

^a En cas d'absence de réalisation d'échographie cardiaque antérieure dans le suivi.

interhospitalière et de mettre en place un parcours de soins impliquant les soignants de premier recours en plus des acteurs habituels.

Quelle est la place de l'éducation thérapeutique dans la prévention des exacerbations ?

Il ne faut pas limiter l'éducation thérapeutique à l'information seule (G1A) ni à l'utilisation d'un plan d'action seul (G1A).

Il faut probablement faciliter l'accès à un professionnel de santé formé, chez des patients ayant eu une exacerbation et informés sur la BPCO (G2).

Il faut probablement proposer à tout patient ayant une BPCO une éducation thérapeutique ayant pour objectif l'autogestion par le patient de sa maladie, de son traitement et des conséquences psychosociales, comprenant un plan d'action et le recours possible à un professionnel de santé formé à l'éducation thérapeutique et à la BPCO (G2B).

L'efficacité de l'éducation thérapeutique est optimisée dans le contexte de la réhabilitation respiratoire.

Quel doit être le suivi à distance ?

La fréquence des consultations et des examens doit être adaptée à l'état du patient (sévérité, facteurs de risque, comorbidités) et à la gravité de l'exacerbation (accord d'experts) (Tableau 10).

Après une exacerbation légère à modérée, un contact médical est nécessaire en cas de non amélioration de symptômes après la mise en route du plan d'action de soins personnalisé (G1B).

Après un épisode d'exacerbation modérée, une réévaluation clinique par le médecin traitant une semaine après l'épisode est justifiée (accord d'experts).

Après une exacerbation sévère, une première évaluation par le médecin traitant, une semaine après la sortie de l'hôpital semble justifiée (accord d'experts).

Après une exacerbation sévère, une consultation à 1 mois, 3 mois, 6 mois puis 1 an doit être proposée avec une alternance de consultation entre le médecin traitant et le pneumologue (accord d'experts).

Le suivi à distance d'une exacerbation peut utilement reposer sur une prise en charge pluriprofessionnelle impliquant notamment infirmière, kinésithérapeute, diététicienne, psychologue (G1A).

L'évaluation de l'indication et de l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses de même que la prise en charge non médicamenteuse sont identiques à la prise en charge d'un patient atteint de BPCO à l'état stable (accord d'experts).

Place de la vaccination

La vaccination annuelle antigrippale saisonnière est recommandée chez les patients suivis pour une BPCO (G1A).

La vaccination anti-pneumococcique des patients atteints de BPCO est la même que pour les patients

immunodéprimés (y compris insuffisance rénale chronique, asplénie fonctionnelle, splénectomie, infection VIH, hémopathie maligne, hypogammaglobulinémie), et en cas de brèche ostéoméningée ou d'implant cochléaire. Il est recommandé d'initier la vaccination anti-pneumococcique par un vaccin conjugué (PCV13), suivie d'un vaccin polysaccharidique (PPSV23) 8 semaines plus tard (G1B). Une revaccination est recommandée 5 ans plus tard par le PPSV23, quel que soit le schéma vaccinal antipneumococcique (G2C).

Il n'existe pas d'autres recommandations vaccinales spécifiques chez les patients BPCO en 2017 : pour le reste, il est nécessaire de suivre les recommandations vaccinales de la population générale (G1B).

Financement

L'actualisation des recommandations sur la BPCO est financée par la SPLF, promoteur de l'opération, sur ses fonds propres.

Tous les membres du Comité d'organisation, du Groupe de travail et du Groupe de lecture ont renseigné un formulaire de déclaration d'intérêts. Ces déclarations sont accessibles sous forme d'un document en ligne associé à ce manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

A. Bernady : au cours des 5 dernières années, Alain Bernady a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Chiesi, Mundipharma, Orkyn, Isis Médical, Vitalaire, Resmed et Weimann.

A. Bourdin : au cours des 5 dernières années, Arnaud Bourdin a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des laboratoires Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, AstraZeneca, GSK, Novartis, Regeneron, Roche, Almirall, Teva et Sanofi.

P.-R. Burgel : au cours des 5 dernières années, Pierre-Régis Burgel a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des entreprises Aptalis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Vertex et Zambon.

N. Carlier : au cours des 5 dernières années, Nicolas Carlier a perçu des financements pour participation à des congrès de la part des laboratoires Pfizer et Boehringer Ingelheim.

F. Chabot : au cours des 5 dernières années, François Chabot a perçu des honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline et Novartis.

J.-M. Chavaillon : au cours des 5 dernières années, Jean-Michel Chavaillon a perçu des honoraires ou financement

pour congrès (Novartis), actions de formation (AstraZeneca, Novartis) et en temps qu'investigateur (Chiesi).

J. Cittee : au cours des 5 dernières années, Jacques Cittee a perçu des honoraires pour deux actions de formation organisées auprès de médecins généralistes de la part du Laboratoire Novartis.

Y.-E. Claessens : au cours des 5 dernières années, Yann-Erick Claessens a perçu des honoraires ou financements pour participation à des actions de formation et de conseil par Biomérieux et par Roche Diagnostics pour des actions de conseil et participation à des groupes d'experts.

B. Delclaux : au cours des 5 dernières années, Bertrand Delclaux a perçu des financements pour participation à des congrès et participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, BMS, Lilly et Novartis.

G. Deslee : au cours des 5 dernières années, Gaétan Deslee a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, activité de conseil, participation à des groupes d'experts et travaux de recherche de la part des entreprises Holaira, BTG/PneumRx, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Chiesi et Novartis.

M. Dres : au cours des 5 dernières années, Martin Dres a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des entreprises Pulsion Medical System et AstraZeneca.

C. Ghasarossian : au cours des 5 dernières années, Christian Ghasarossian a perçu des financements et honoraires pour participer à des congrès, des communications et participation à des groupes d'experts par Novartis Pharma et AstraZeneca.

C.H. Girault : au cours des 5 dernières années, Christophe Girault a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts et travaux de recherche, de la part de l'entreprise Fisher & Paykel Healthcare et Philips-Respironics.

A. Guerder : au cours des 5 dernières années, Antoine Guerder a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès de la part des laboratoires Novartis et AstraZeneca.

C. Gut-Gobert : au cours des 5 dernières années, Christophe Gut-Gobert a perçu des honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Novartis, Pfizer et GlaxoSmithKline.

G. Jebrak : au cours des 5 dernières années, Gilles Jebrak a perçu des honoraires pour participation à des congrès, communications, actions de formation, et participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, MSD, Novartis, Pfizer et Pierre Fabre.

S. Jouneau : au cours des 5 dernières années, Stéphane Jouneau a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseils, participation à des groupes d'experts ou travaux de recherche de la part des laboratoires ou prestataires suivants : Actelion, AIRB, BMS, Boehringer,

Chiesi, Gilead, GSK, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche et Savara/Serendex.

G. Leveiller : au cours des 5 dernières années, Guillaume Leveiller a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès et réunions de la part des laboratoires Lilly, Novartis, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, MSD, GSK, Pfizer, MundiPharma, Pierre Fabre, Sandoz, Roche, Intermune. Il a participé à un groupe d'experts financé par Boehringer Ingelheim.

A. Lorenzo : au cours des 5 dernières années, Alain Lorenzo a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, activité de conseil, participation à des groupes d'experts et travaux de recherche de la part des laboratoires Novartis.

H. Mal : au cours des 5 dernières années, Hervé Mal a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des entreprises Pfizer, Actelion, CSL Behring, Roche, Boehringer, LFB, Astellas, Isis Medical et SOS Oxygène.

N. Molinari : au cours des 5 dernières années, Nicolas Molinari a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche de la part des entreprises AstraZeneca, Oniris et APARD.

H. Morel : au cours des 5 dernières années, Hugues Morel a perçu des honoraires et des financements de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Chugai, Lilly, Novartis et Roche.

H. Pegliasco : au cours des 5 dernières années, Hervé Pegliasco a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts de la part d'AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK et Novartis.

J.-M. Perotin-Collard : au cours des 5 dernières années, Jeanne-Marie Perotin-Collard a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation de la part des laboratoires Novartis, Stallergènes, Boehringer Ingelheim et ALK-Abelló.

J. Piquet : au cours des 5 dernières années, Jacques Piquet a perçu des honoraires et financements pour participation à des congrès, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim et GlaxoSmithKline.

S. Pontier-Marchandise : au cours des 5 dernières années, Sandrine Pontier-Marchandise a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès de la part des sociétés Vitalaire, Orkyn et Sadir, Philips-Respironics et Resmed, à des communications ou des actions de formation de la part des sociétés Vitalaire, Orkyn et Sadir, à des actions de conseil ou participation à des groupes d'experts de la part des sociétés Orkyn et Weinmann-Lowenstein.

M. Revest : au cours des 5 dernières années, Matthieu Revest a perçu des honoraires de Pfizer, une bourse de recherche de Novartis et un financement pour participation à un congrès de Merck.

G. Reyhler : au cours des 5 dernières années, Grégory Reyhler a perçu des honoraires et des financements pour

participation à des actions de formation et à des groupes d'experts de la part des laboratoires Abbott et de la firme Aerogen.

N. Roche : au cours des 5 dernières années, Nicolas Roche a perçu des honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Glaxo-SmithKline, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, TEVA, Zambon et 3M.

S. Stelianides : au cours des 5 dernières années, Sandrine Stelianides a perçu des honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline et Novartis.

P. Tattevin : au cours des 5 dernières années, Pierre Tattevin a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation, conseil, participation à des groupes d'experts, travaux de recherche, de la part des entreprises Astellas, AstraZeneca, Aventis, Basiléa, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen & Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, the Medicines Company and ViiV-Healthcare.

Nicolas Bele, Agnès Bellocq, Gabriel Berne, Alexis Ferré, Arnaud Gacouin, Jésus Gonzalez, Pascal Gouilly, Vincent Morel, Frédérique Noël, Antoine Rabbat, Pascale Surpas déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Questionnaire *modified Medical Research Council (mMRC)* d'évaluation de la dyspnée

Grade	Description
0	Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses
1	Géné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline
2	Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme
3	Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat
4	Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant

Annexe 2. Échelle d'évaluation de la profondeur de la sédation de Rudkin

Score	État du patient
1	Éveillé, orienté
2	Somnolent
3	Yeux fermés, répondant à l'appel
4	Yeux fermés, répondant à une stimulation tactile légère ^a
5	Yeux fermés, ne répondant pas à une stimulation tactile légère ^a

^a Pincement ferme, mais non douloureux, du lobe de l'oreille.

References

- [1] Global initiative for chronic obstructive lung disease. <http://www.goldcopd.com/>.
- [2] Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO : antibiothérapie des exacerbations/décompensations. *Rev Mal Respir* 2003;20: S65–8.
- [3] Société de pneumologie de langue française. Recommandations de la Société de pneumologie de langue française sur la réhabilitation du malade atteint de BPCO. *Rev Mal Respir* 2005;22: 8–14.
- [4] Société de pneumologie de langue française. Prise en charge de la BPCO : recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir* 2010;27:1–76.
- [5] NICE. National clinical guideline centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care; 2010.
- [6] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- [7] Marchand-Adam S, Thabut G, Cadranet J, et al. Des niveaux de preuve aux recommandations. Rapport de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2008;25:1081–6.
- [8] Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6.



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS – ARTICLE IN ENGLISH AND FRENCH



Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française

Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de pneumologie de langue française

M. Zysman^a, F. Chabot^a, P. Devillier^b, B. Housset^c,
C.M. Panzini^d, N. Roche^{e,*}, pour la Société de
Pneumologie de Langue Française (SPLF)

^a EA Ingres, département de pneumologie, université de Lorraine, CHU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b UPRES EA 220, département des maladies des voies respiratoires, hôpital Foch, université Versailles-Saint-Quentin, 92150 Suresnes, France

^c Service de pneumologie, UPEC, université Paris-Est, UMR S955, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

^d Service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Inserm, université Pierre-et-Marie-Curie, UMRS 1158, 75013 Paris, France

^e Service de pneumologie, hôpital Cochin, AP-HP, EA2511, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France

Received 22 July 2016; accepted 23 July 2016

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease;

Summary The Société de Pneumologie de Langue Française proposes a decision algorithm on long-term pharmacological COPD treatment. A working group reviewed the literature published between January 2009 and May 2016. This document lays out proposals and not guidelines.

* Corresponding author. Pneumologie et soins intensifs respiratoires, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

E-mail address: nicolas.roche@aphp.fr (N. Roche).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.004>

0761-8425/© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

Background
therapeutics;
Inhaled drug therapy;
Therapeutic
optimization;
Bronchodilatation

It only focuses on pharmacological treatments except vaccinations, smoking cessation treatments and oxygen therapy. Any COPD diagnosis, based on pulmonary function tests, should lead to recommend smoking cessation, vaccinations, physical activity, pulmonary rehabilitation in case of activity limitation, and short-acting bronchodilators. Symptoms like dyspnea and exacerbations determine the therapeutic choices. In case of daily dyspnea and/or exacerbations, a long-acting bronchodilator should be suggested (beta-2 agonist, LABA or anticholinergics, LAMA). A clinical and lung function reevaluation is suggested 1 to 3 months after any treatment modification and every 3–12 months according to the severity of the disease. In case of persisting dyspnea, a fixed dose LABA + LAMA combination improves pulmonary function (FEV1), quality of life, dyspnea and decreases exacerbations without increasing side effects. In case of frequent exacerbations and a $FEV1 \leq 70\%$, a fixed dose long-acting bronchodilator combination or a LABA+ inhaled corticosteroids (ICS) combination can be proposed. A triple combination (LABA + LAMA + ICS) is indicated when exacerbations persist despite one of these combinations. Dyspnea in spite of a bronchodilator combination or exacerbations in spite of a triple combination should lead to consider other pharmacological treatments (theophylline if dyspnea, macrolides if exacerbations, low-dose opioids if refractory dyspnea).

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

MOTS CLÉS

Bronchopneumopathie chronique obstructive ;
Traitement de fond ;
Thérapeutiques inhalés ;
Optimisation thérapeutique ;
Bronchodilatation

Résumé La Société de pneumologie de langue française a souhaité proposer un algorithme décisionnel concernant les traitements de fond de la BPCO. Un groupe de travail a revu la littérature publiée entre 2009 et mai 2016. Ce document expose des propositions et non des recommandations. Il ne porte que sur les traitements médicamenteux hors vaccinations, médicaments du sevrage tabagique et oxygénothérapie. Tout diagnostic de BPCO, basé sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, conduit à recommander le sevrage tabagique, les vaccinations, l'activité physique, la réhabilitation en cas de limitation des activités et des bronchodilatateurs de courte durée d'action. Les symptômes (dyspnée, exacerbations) conditionnent les choix thérapeutiques. En cas de dyspnée quotidienne et/ou d'exacerbations, on propose un bronchodilatateur de longue durée d'action : $\beta 2$ -agoniste (LABA) ou antimuscarinique (LAMA). Une réévaluation clinique et fonctionnelle est proposée 1 à 3 mois après modification puis tous les 3 à 12 mois selon la sévérité de la BPCO. Si la dyspnée persiste, une double bronchodilatation (LABA + LAMA) améliore la fonction respiratoire (VEMS), la qualité de vie, la dyspnée et diminue les exacerbations sans augmenter les effets indésirables. En cas d'exacerbations fréquentes malgré un traitement optimal, avec un $VEMS \leq 70\%$, on peut proposer une association LABA + LAMA ou une association LABA + corticostéroïdes inhalés (CSI). La trithérapie (LABA + LAMA + CSI) est indiquée en cas de persistance d'exacerbations malgré une de ces options. La persistance de la dyspnée malgré une double bronchodilatation ou d'exacerbations malgré une trithérapie fait discuter d'autres traitements (théophylline si dyspnée, macrolides si exacerbations, morphiniques à faible dose si dyspnée réfractaire).

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF.

English version – Recommendations – Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française

Introduction—objective

In 2011, the GOLD committee (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) suggested a new classification of subtypes of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), notably modified compared to previous

references [1]. The resulting therapeutic proposals were also very different from those used previously. This new classification has been debated in France and in many other countries, and it was not endorsed by several scientific societies including the French Society of Pneumology (Société de Pneumologie de Langue Française [SPLF]). However, there are some undeniable improvements, especially since clinical criteria were put forward in assessing the impact of the disease, in addition to the severity of airflow limitation defined by the forced expiratory volume in 1 second (FEV1). These criteria refer to the magnitude of dyspnea according to the modified Medical Research Council (MRC) scale, the impact on health status assessed by the COPD Assessment

Test (CAT) or the Clinical COPD Questionnaire (CCQ), and the number of exacerbations (with a special reference for those leading to hospitalisation). The reinforcement of messages about non pharmacological treatments (especially about the importance of physical activity in COPD management), the presence of a chapter dedicated to comorbid conditions and of an autonomous document dedicated to the Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), developed in collaboration with the Global INitiative for Asthma (GINA) committee, should be highlighted.

Despite these positive elements, this GOLD classification has been subject to concerns from the International Scientific Community and is about to change. The SPLF underlined in 2012 the potential limitations of its use in routine practice [2], especially the relative complexity of taking numerous criteria into account, the heterogeneity of the risk of exacerbations within the groups of high-risk patients (depending on whether they fall into these categories due to FEV₁, the number of exacerbations or both criteria), and the absence of sufficient evidence supporting some therapeutic proposals, and/or their inconsistency with the indications from the marketing authorization in France/Europe.

For these reasons, the 2011–2016 recommendations of the GOLD committee are not currently endorsed by the SPLF, even though the interest of integrating different clinical criteria in order to assess patients with COPD is recognized. Therefore the SPLF decided to suggest an alternative to these international recommendations, more simple to use and aligned with the results of therapeutic trials.

These are suggestions whose sole purpose is to provide a basis for consideration and not recommendations since the method used (see below) does not follow the recommendations from the French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé [HAS]) regarding the development of guidelines for clinical practice (especially due to a limited task force, different management of links of interest, the absence of a standardized reading grid, and the absence of rating for the level of evidence and for the proposals' strength).

The proposals presented here are for patients with COPD without associated asthma. The main criteria to take into account to evoke an associated asthma in a patient with COPD are included in the recent GOLD document on ACOS (available at <http://www.goldcopd.org> and <http://www.ginasthma.org>):

- history of asthma diagnosis, especially before 40 years old;
- major variability of the symptoms and of the level of air-flow limitation (variations > 400 mL) and;
- personal or familial history of allergies, or familial history of asthma.

Help for smoking cessation (first step of the management), vaccinations, oxygen therapy, rehabilitation, and endoscopic or surgical treatments are not specifically discussed in this paper.

Methods

The positions exposed in the present document rely on a review of the literature published from January 1st, 2009 (date of the previous recommendations from the

SPLF) until May 20th, 2016, with a selection from all abstracts published in Medline or in the Cochrane library for meta-analyses. The terms used were: "COPD [MeSH]" in association with: "therapeutics [MeSH]", "therapy", "drug therapy [MeSH]", or "treatment outcome [MeSH]". Randomized trials and meta-analyses, published in English and French journals were selected. We excluded articles describing a protocol, studies referring to other diseases, and studies with obvious major bias. Pharmacology and biology studies, techniques of physical therapy and of pulmonary rehabilitation, alternative medicines (acupuncture, tai-chi), surgical and endoscopic treatments of emphysema, pulmonary hypertension and respiratory failure treatments (oxygen therapy, ventilation) were all disregarded.

Only the drugs currently available in France or possibly about to be (notification or current evaluation from the HAS, transparency committee, entitling to a reimbursement) are discussed (including the molecules which are not available on their own but part of the formulation of available therapeutic associations). Short-acting bronchodilators are not discussed due to the lack of new data.

The authors of this document wrote this paper, which was submitted to a reading group of pulmonologists from various modes of practices and of general practitioners (Appendix 1). The text, modified according to the comments received, was submitted to the scientific committee of the SPLF. The authors' declarations of interests are available from the SPLF and at the end of this document.

The notion of clinical relevance or significance of differences between treatments is often discussed in this paper. For the record, the thresholds usually used to define minimal clinically relevant differences are: 100 mL for FEV₁, 4 points for the quality of life Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), and 1 point for the dyspnea questionnaire named Transitional dyspnea index (TDI) [3]. The value of these thresholds depending on the situations is debated [4], but this discussion is out of the scope this paper.

Inhaled therapies

Long-acting bronchodilators as a monotherapy *Long-acting* β 2-agonist

Compared to a placebo in treatment-naïve patients, indacaterol has shown statistically significant and clinically relevant improvements of FEV₁, quality of life, and dyspnea [5]. Compared to salmeterol, it improves significantly but modestly FEV₁ at 12 weeks, quality of life, and dyspnea [6]. Besides, the non-inferiority of indacaterol compared to tiotropium regarding FEV₁ was demonstrated, but with a lower number of exacerbations in the tiotropium group [7]. Another long-acting β 2-agonist (LABA), olodaterol, provides bronchodilation over 24 hours with a satisfying tolerability profile [8,9]. It has shown statistically significant improvements of quality of life compared to the placebo, without reaching the clinical relevance threshold [10].

Randomized trials of sufficient duration (at least one year) testing a LABA arm versus a placebo did not show any additional risk in the first arm, especially at the cardiovascular level.

Long-acting anticholinergics

Regarding long-acting anticholinergics (LAMA), tiotropium has proven its usefulness compared to a placebo in several large studies, especially by extending the time to the first exacerbation (16.7 versus 12.5 months, $P < 0.001$) [11,12]. Tiotropium showed superiority compared to salmeterol for preventing exacerbations [13]. Similarly, tiotropium was found superior to indacaterol for exacerbations prevention over one year [7]. Moreover, the preventive effect of tiotropium on exacerbations is similar to the association of salmeterol and fluticasone [14].

More recently, it was evidenced that glycopyrronium (administered once a day), compared to a placebo, improves FEV1, and extends the time to the first exacerbation. Studies comparing glycopyrronium to tiotropium showed a non-inferiority of glycopyrronium regarding FEV1, dyspnea (TDI), quality of life (SGRQ), and risk of exacerbations [15].

Umeclidinium (administered once a day), compared to a placebo, also improves FEV1, quality of life (SGRQ), and dyspnea [16].

Acclidinium (administered twice a day) has a European marketing authorization but is not reimbursed in France. Compared to the placebo at 24 weeks, it has shown statistically significant and clinically relevant improvements in FEV1, quality of life, and dyspnea [17,18] with a similar effect to that of tiotropium [19].

In terms of tolerability, an increased risk of death and of cardiovascular events was suspected with tiotropium administered using Respimat® (soft mist inhaler) versus Handihaler® (dry powder inhaler), especially in a large observational study [20]. No additional risk was observed in patients using Respimat® in a large randomized trial conducted more recently in order to scientifically explore this point [21].

Fixed-dose combination of bronchodilators: LABA + LAMA

The relevance of a short-acting dual bronchodilator therapy was demonstrated in the 1990s; more than 20 years later, the benefit of free combinations (separated products) of long-acting bronchodilators was demonstrated in terms of FEV1 and symptoms, with, for instance, the association of tiotropium to formoterol [22]. Nowadays, the therapeutic armamentarium has been enriched with several treatments combining a LAMA and a LABA in a fixed-dose association, among which some have a very long duration of action (24 hours).

The current European marketing authorizations for LABA + LAMA fixed-dose combinations have been granted for continuous bronchodilator treatment to reduce symptoms in adults suffering from moderate to very severe COPD.

Efficacy

Indacaterol/glycopyrronium

In a study by Bateman et al. [23], the fixed-dose combination indacaterol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) or QVA 149 was compared to each component of the combination, according to a randomized double-blind design over 26 weeks, in 2,144 patients suffering from moderate to severe COPD. The study also included an open-label tiotropium group (18 µg) and a placebo group. The main objective was

reached: the active molecules have proven their statistically and clinically significant superiority compared to the placebo in terms of FEV1. However, the differences observed between indacaterol/glycopyrronium and each component or tiotropium did not reach the clinical relevance threshold usually admitted (FEV1 difference of < 100 mL).

The fixed-dose combination indacaterol/glycopyrronium was compared to glycopyrronium (50 µg), according to a randomized double-blind design over 64 weeks, in 2224 patients suffering from severe to very severe COPD, who have experienced at least one exacerbation the previous year [24]. The study also included a tiotropium arm (18 µg) administered open-label. The main objective was reached: the annual frequency of the moderate to severe exacerbations was lower with indacaterol/glycopyrronium than with glycopyrronium (0.84 versus 0.95 exacerbations/year, i.e. a relative decrease of 12%, $P = 0.038$). The difference between indacaterol/glycopyrronium and tiotropium was not statistically significant. There was no significant difference between glycopyrronium and tiotropium.

A double-blind crossover study [25] demonstrated an improvement of dyspnea assessed with the TDI, in participants taking indacaterol/glycopyrronium compared to the placebo and tiotropium, yet the difference was not clinically relevant between indacaterol/glycopyrronium and tiotropium. Only the subgroup of patients with severe COPD seemed to benefit from the indacaterol/glycopyrronium combination versus tiotropium regarding dyspnea (measured with the TDI), but not the patients suffering from moderate COPD; yet, this was a post-hoc analysis whose results need to be confirmed.

Umeclidinium/vilanterol

The study by Donohue et al. [26], which included 1532 patients with moderate to severe COPD, over 24 weeks, reached its main objective: FEV1 significantly improved with the umeclidinium/vilanterol combination at 24 hours (clinically relevant compared to the placebo, but not compared to each separate component). Likewise, regarding the secondary objectives, an improvement compared to the placebo was noticed for dyspnea (clinically relevant difference) and for use of rescue medications compared to the placebo.

There is also a benefit with this combined treatment at 24 weeks compared to tiotropium [27], with a statistically significant but clinically not relevant improvement of FEV1, which is associated to an improvement of quality of life and dyspnea. Over 12 weeks, the umeclidinium/vilanterol (combined) and tiotropium + indacaterol (separate) combinations provide similar effects in terms of pulmonary function, dyspnea, and quality of life [28].

Acclidinium/formoterol

The fixed-dose combination of acclidinium and formoterol (400 µg/12 µg) was compared to each of its components, over 26 weeks, in 1692 patients suffering from moderate to severe COPD. It has proven its significant superiority, in terms of FEV1, compared to acclidinium alone (difference clinically relevant) and to formoterol alone (difference not clinically relevant) [29]. A significant and clinically relevant improvement of dyspnea (TDI) compared to the placebo was also reported.

This combination benefits from a European marketing authorization, but is not currently reimbursed in France.

Tiotropium/olodaterol

The clinical efficacy of the tiotropium/olodaterol fixed combination (5 µg/5 µg, solution for inhalation, two doses once a day) has been mainly tested in two 52-week studies versus monocomponents (tiotropium or olodaterol) in 5162 patients [30]. The association has been more effective than monocomponents in terms of lung function assessed by post-dose FEV1 0–3 h area under the curve. Differences in terms of trough FEV1, dyspnea and health status were statistically significant but their magnitude was less than the corresponding minimal clinically important differences.

Tolerance

The trials conducted on bronchodilator combinations did not highlight any difference in terms of serious adverse effects with these treatments compared to the placebo or to each component, including for cardiovascular effects [22–26,28–31].

It should be emphasized that no study was conducted on populations presenting a significant number of patients with markedly greater potential for adverse events (patients who are often excluded from randomized trials), with a follow-up beyond one year. Thus, it is impossible to assess the benefit-risk ratio with a high level of evidence for these combinations in the long run in patients presenting a greater cardiovascular risk, for instance.

To summarize

In general, there does not seem to be any clinically relevant difference in terms of efficiency between the available long-term associations of bronchodilators [31,32].

Survival

No benefit from a double bronchodilation was clearly identified in terms of survival versus a monotherapy or placebo, even though a recent meta-analysis suggests that the combination of a LABA and a LAMA could provide a slight benefit in that matter compared to a LAMA used alone [33].

Pulmonary function

There is a minor significant benefit from a double bronchodilation (LABA + LAMA) versus a monotherapy regarding FEV1, as well as a decrease in the use of rescue medications [21–27,34].

Symptoms/dyspnea

However, for symptoms (dyspnea: TDI) [23,25,26,35] or quality of life (SGRQ) [23–25], the benefit of a double bronchodilation is less clearly identified, except perhaps in patients suffering from frequent exacerbations [24].

Regarding dyspnea, it should be noted that this criterion was the primary objective for only one study; it showed a statistically significant benefit in favor of the indacaterol/glycopyrronium combination, which was clinically relevant versus a placebo but not versus tiotropium [25].

Exacerbations

In patients with a FEV1 < 50% of the predicted value and at least one exacerbation within the previous year, the indacaterol/glycopyrronium combination reduces significantly the number of exacerbations compared to glycopyrronium

alone (relative reduction of 12%, $P=0.038$) and not significantly compared to tiotropium (–10%, $P=0.096$) [24].

Inhaled corticosteroids alone or in a fixed-dose combination

Efficacy as a monotherapy

Despite more than 6112 patients included and a 3-year follow-up, the TORCH study did not show any significant benefit regarding mortality in the inhaled corticosteroid (ICS) group compared to the placebo [36]. The systematic review with a meta-analysis conducted by Drummond et al. also concluded to a lack of efficiency for ICSs alone on the 1-year mortality rate [37].

Regarding pulmonary function, none of the initial studies (performed mostly in patients not severely affected, with a FEV1 around 80%, comparing ICSs versus a placebo) demonstrated a benefit on the rate of decline in FEV1 or on the exacerbation rate [38,39]. Subsequent studies showed a decreased exacerbation rate especially in patients presenting a severe airflow obstruction (FEV1 < 50% of the predicted value) [40,41]. A meta-analysis resulting from these studies showed an overall decrease of 30% for exacerbations [42]. However, the statistical methodology was criticized [43], especially due to the poor recognition of the inter-subject variability in exacerbation frequency [44]. Besides, the patients included in these studies did not receive any long-acting bronchodilators. Indeed, a recent meta-analysis of the Cochrane group concluded that ICSs are not more effective than LABAs for the treatment of COPD: this work notes a comparable efficiency for ICSs and LABAs according to the primary endpoints, especially the exacerbation frequency and death rate. LABAs are slightly more effective regarding pulmonary function compared to ICSs, since ICSs enhance quality of life more than LABAs but expose patients to an increased risk of pneumonia [45].

Efficacy as a dual therapy: ICS and LABA

Until recently, the benefits obtained with the addition of ICSs to LABAs in terms of number of exacerbations had been demonstrated for patients whose FEV1 was < 50% of the predicted value pre-(budesonide + formoterol) or post-(beclometasone + formoterol) bronchodilator, or < 60% of the predicted value pre-bronchodilator (salmeterol + fluticasone propionate). The indication of the budesonide + formoterol fixed dose combination has recently been aligned to that of the fluticasone furoate + vilanterol fixed dose combination in terms of post-bronchodilator FEV1 threshold (< 70% predicted, see below).

More recently, the association of fluticasone furoate and a LABA (vilanterol) led to an 18% decrease (relative reduction) of the number of exacerbations compared to the individual components in patients reporting an exacerbation within the year before inclusion, with a post-bronchodilator FEV1 < 70% of the predicted value [46]. The relevance of this combination (compared to each of its components and to a placebo) was also assessed in symptomatic patients (with no special criteria in terms of exacerbation history) presenting a cardiovascular risk and a COPD with a moderate airflow limitation (FEV1 between 50 and 70% of the predicted value after bronchodilators), in a study of 16,590 patients with a median follow-up of 1.8 year (maximum duration: 4 years)

[47]. None of the treatments tested changed the death rate (primary criterion) or the risk of cardiovascular events compared to the placebo. The fixed-dose combination and the ICS very slightly but significantly reduced the speed of the FEV1 rate of decline (difference versus placebo: 8 mL/year). Moderate to severe exacerbations were reduced with each active treatment tested, with a greater magnitude of effect for the combination (vilanterol: -10%, fluticasone furoate: -12%, combination: -29%). No signal of poor tolerance was observed, especially in terms of pneumonia and cardiovascular events.

Adverse effects of inhaled corticosteroids

Several systemic side effects of ICSs were suggested in observational studies, but in most cases without confirmation in randomized trials: osteoporosis, bone fractures, diabetes, and cataract (Table 1). The interpretation of these different results depending on the study type is equivocal: it can be due to the absence of deleterious effect of the ICSs on these criteria, but also to an insufficient period of treatment in randomized trials or to the inclusion of patients presenting a lower risk of such effects (younger, less comorbid conditions) than in the general population of subjects suffering from COPD. Regarding the risk of tuberculosis there are arguments from observation studies as well as from randomized trials [48,49]. The existence of skin effects (bruising) was also evidenced in two randomized trials, revealing a systemic exposure [50,51].

Diabetes

Observational data suggest an increased risk of type 2 diabetes and of aggravation of a pre-existing diabetes (transition from oral therapy to insulin therapy) [53], but some biases (e.g. BMI and number of oral corticosteroid therapy cures not taken into account) make it necessary to consider these data with caution.

Risk of bone fractures

Observational studies and meta-analyses showed that using ICSs can be associated to an additional risk of bone fractures from 6 to 27% [54,55]. These data are numerically confirmed in the studies published by Dransfield et al. in which the number of bone fractures double with fluticasone furoate combined to vilanterol [46], but with lower figures overall: 8 fractures in 818 patients under vilanterol alone in one year, and 19 in 806 patients receiving vilanterol + fluticasone furoate 100 µg/day.

Ophthalmological effects

Ophthalmological adverse effects are debated. The increased risk of cataract in patients on ICS in the study by Cumming's et al. [56] has not been confirmed in the TORCH study [36]. A recent paper did not report any increased risk of cataract or glaucoma [57].

Pneumonia

In patients receiving fluticasone propionate (1000 µg/day), there is an increased number of pneumonias. The relative increase is +64% at 3 years in the TORCH study [58] and +94% at 2 years in the INSPIRE study [59] (without systematic radiological documentation in both cases). These data are also found with fluticasone furoate associated to vilanterol, but with a clearly greater number of patients to treat to observe a pneumonia (n=23) than the number necessary to prevent an exacerbation (n=3.3) [46]. In the TORCH study, the increased risk of pneumonia (number of patients to treat for a pneumonia: 47) was not associated to an increased death rate [60]. In Dransfield et al.'s work [46], 7 deaths are due to pneumonia under fluticasone furoate at the highest dose (not indicated in COPD), but with a surprising centre effect. Overall, the death rate does not seem to have changed in patients under ICS.

Mycobacteria

In a case-control study in Denmark, the relative risk of developing an atypical mycobacterium is 29.1 (95% CI: 13.3–63.8) for patients presenting a COPD under ICS against 7.6 (95% CI: 3.4–16.8) for patients presenting a COPD without ICS. This risk seems to increase with the dose of corticosteroids [61]. The observational data regarding the risk of tuberculosis have recently been reinforced by a meta-analysis of controlled trials, suggesting a double risk in case of treatment with ICS, especially in endemic areas [49].

“Withdrawal” studies on inhaled corticosteroids

The time to first exacerbation was reduced by 19 days in the WISP study (P=0.005) [62] and by 34.6 days in the COPE study [63], after withdrawal of ICSs in patients who received those before. Likewise, during the observational run-in phase of the ISOLDE study [40], the withdrawal of ICSs in patients who received those before led to an increased number of exacerbations [64].

On the contrary, in more recent studies (during which all patients received a mono- [COSMIC] or dual therapy [WISDOM] with long-acting bronchodilators), the withdrawal of

Table 1 Summary table for adverse effects attributable or possibly attributable to inhaled corticosteroids for COPD patients.

	Randomized controlled trials	Observational studies	Systematic reviews
Pneumonias	✓	✓	✓
Mycobacteria		✓	✓
Risk of bone fractures		✓	✓
Skin thinning and bruising	✓		
Cataract		✓	
Diabetes		✓	
Oropharyngeal candidiasis	✓	✓	✓

According to [52].

ICSs did not lead to an increased number of exacerbations [65,66], but it seemed to be the source of a loss of pulmonary function assessed by FEV1 (−4.1% after one year in the COSMIC study [66] and −40 mL after one year in the WISDOM study [65,66]).

The worsening of symptoms when withdrawing ICSs is controversial (observed in COSMIC but not in WISDOM [65,66]).

Finally, a meta-analysis of the “withdrawal” studies on ICS, published in 2011, showed no significant difference for SGRQ scores and the 6-minute walk test [67].

To conclude

The question regarding the benefit-risk ratio for ICS treatments in COPD arises [68]. A meta-analysis of the Cochrane’s collaboration underlined a great heterogeneity of studies and methodological limitations (especially patients lost to follow-up), thus it was difficult to claim the preventive effect on exacerbations was certain [69]. However, the preventive effect on exacerbations is one of the primary criteria supporting the efficacy of LABA + ICS combinations, which led to the indications of their marketing authorizations. There is no benefit from adding ICSs to LABAs in terms of survival or FEV1 decline and the withdrawal does not induce any rebound effect, i.e. no increased exacerbation frequency [66]. The Pharmacovigilance risk assessment committee, the pharmacovigilance committee of the European Medicines Agency (EMA), confirmed a favorable benefit-risk ratio for fixed-dose combinations of ICS + LABA for COPD, while cautioning against the risk of pneumonia with all the combinations available.

All these data suggest that the ICS indication shall be limited to combinations with LABA, in patients presenting with COPD and exacerbations despite a long-acting bronchodilator treatment (therefore, as a second-line therapy) [70]. The question of a potential FEV1 threshold above which ICSs should not be prescribed cannot reasonably be answered, due to the different inclusion criteria between studies. The most conservative proposal would be to respect the marketing authorization indications.

Finally, the small number of large studies interested in a treatment combining an ICS, a LABA, and a LAMA (triple therapy) should be noted (see below).

Double bronchodilation versus ICS + LABA combination

In symptomatic patients with a FEV1 between 40 and 80% of the predicted value, without exacerbation in the previous year (off-label indication of the salmeterol/fluticasone combination defined by the European marketing authorization), the indacaterol/glycopyrronium combination further improves the FEV1 (clinically relevant difference) and dyspnea (difference not clinically relevant) compared to the salmeterol/fluticasone combination, with a lesser use of rescue medications [71]. A similar difference of effect on pulmonary function was noticed for the tiotropium/olodaterol combination compared to the salmeterol/fluticasone combination [72].

The multicenter LANTERN study [73], comparing indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone over 26 weeks in 744 symptomatic patients, shows an improved

FEV1 (difference not clinically relevant) and an increased time to first exacerbation (hazard ratio [HR]=0.65, $P=0.028$) with the LABA + LAMA combination compared to salmeterol/fluticasone. Only a few patients had a history of one (but not more) exacerbation within the year before entering the study, which does not match the targeted population for the indication of the salmeterol/fluticasone combination.

Finally, the indacaterol/glycopyrronium combination was compared to the salmeterol/fluticasone combination (FLAME study) in 3,362 symptomatic patients (mMRC dyspnea ≥ 2) with a moderate to severe airflow limitation (FEV1 between 25 and 60% of the predicted value after bronchodilators) who have experienced at least one exacerbation the year before the inclusion [35]. The vast majority of patients corresponded to groups B and D of the current GOLD classification. The primary criterion of this international 52-week multicenter study was the annual rate of mild to severe exacerbations. Compared to the salmeterol/fluticasone combination, the indacaterol/glycopyrronium combination reduced this rate by 11% ($P=0.003$) and the rate of mild to severe exacerbations by 17% ($P=0.001$). This reduction was observed regardless of the background-inhaled treatment prescribed before the inclusion. Besides, a statistically significant but clinically not relevant improvement of FEV1 and quality of life was observed with the combination of both bronchodilators compared to the LABA + ICS combination. The incidence of adverse events and deaths during the study was similar, yet the incidence of pneumonias was higher in the salmeterol/fluticasone arm (4.8% versus 3.2%, i.e. a relative increase of 50%). The results of this study are in favor of a more favorable benefit-risk ratio of fixed-dose combinations with two bronchodilators (LABA + LAMA) in patients who are eligible to a treatment with a fixed-dose combination including ICSs. However, the subgroup analyses suggest a possible variability of the effect magnitude depending on age, COPD severity, and geographic area. It should also be noted that no patient from group C of the GOLD classification were eligible. Finally, no other study of this size comparing LABA + LAMA versus ICS + LABA exists for now. Thus, it is important that other randomized, “real-world” studies confirm the results from this trial and reinforce the possibility of a generalization.

Efficiency as a triple therapy

There are not enough data comparing the effect of a LAMA + LABA + ICS triple therapy to a dual therapy.

In two 3-month studies (including one open-label study only in South-East Asia), the addition of a LABA + ICS (budesonide/formoterol) to a LAMA (tiotropium) improved pulmonary function and quality of life compared to a LAMA alone, while reducing the occurrence of exacerbations [74,75]. Nevertheless, additional studies are necessary, especially with the new molecules. A few years earlier, the OPTIMAL study had not shown any difference in terms of exacerbations over a year (primary criterion) between tiotropium, tiotropium + salmeterol, and tiotropium + salmeterol + fluticasone [76]. The number of patients included (with at least one exacerbation within the previous year, as in most trials of this kind) was enough to

show a difference of 18% between groups versus tiotropium alone, regarding the proportion of patients with at least one exacerbation within the follow-up year. There was a difference in favor of a triple therapy versus tiotropium alone only for secondary criteria: quality of life, FEV1, and hospitalizations for exacerbation. The analysis did not statistically test the differences between triple and dual therapy. The GLISTEN trial studied the addition of glycopyrronium to a treatment associating salmeterol and fluticasone propionate with an improved pulmonary function and a decreased use of rescue medications. The length of this study (12 weeks) was too short to assess the impact on exacerbations [77]. Similar results were observed for the addition of umeclidinium to the salmeterol/fluticasone combination, with an improved quality of life below the clinical relevance threshold [78].

Predictors of response to treatments

Identifying predictors of response to the different therapeutic classes available is a major challenge.

The number of eosinophils in sputum (which is not available in routine practice) [79] or blood eosinophilia could help assess the risk of COPD exacerbations [80] and the response to oral corticosteroids [81]. Recent post-hoc analyses of several randomized trials suggest that the blood eosinophil count could help selecting patients who could benefit from the addition of an ICS [82–84]. However, in the FLAME study (in which patients with circulating eosinophil count > 600/mm³ were excluded), the blood eosinophil count upon inclusion had no influence on respective treatment effects on the annual rate of moderate to severe exacerbations [35]. Overall, there are not enough data to conclude regarding the interest of blood eosinophil counts in order to direct the drug management on an individual scale.

Other treatments

Macrolides and other antibiotics

A former meta-analysis concluded there was no benefit from a prophylactic antibiotic therapy [85]. This conclusion is confirmed by the intent-to-treat analysis of a more recent study on regular antibiotic therapies with moxifloxacin, which does not show any significant decrease of the number of exacerbations [86]. In this work, there was a benefit with this strategy in patients whose sputum was purulent when entering the study, according to a post-hoc analysis. This result needs to be confirmed in dedicated prospective studies.

The long-term administration of 250 mg/day of azithromycin showed a preventive effect for the occurrence of exacerbations in patients presenting exacerbations and/or a very severe COPD (long-term oxygen therapy, history of hospitalizations for exacerbation) [87]. Likewise, in patients presenting at least 3 exacerbations/year despite a triple therapy (LABA + LAMA + ICS), azithromycin reduced the risk of exacerbation over 3 years [88] and lengthened the time to the first exacerbation. Nevertheless, a risk of decreased audition was described and there are not enough studies to assess the long-term adverse effects (especially in terms of bacterial resistance) [87].

Phosphodiesterase-4 inhibitors

Patients presenting with frequent exacerbations, chronic bronchitis and a severe airflow limitation could benefit from a treatment with a phosphodiesterase-4 inhibitors (PDE4I), roflumilast, with a decreased number of severe exacerbations [89], and a decreased annual frequency of exacerbations over a one-year follow-up [90,91]. It should be noted that there are frequent adverse effects (mainly digestive ones) and that this product is not available in France, since it is not reimbursed.

Statins

Statins have not demonstrated any benefit regarding the rate or number of COPD exacerbations in a randomized trial in patients with no metabolic or cardiovascular indication [92]. In patients with such an indication, observational studies previously suggested a benefit in terms of exacerbations and pulmonary death rate [93].

Statins must be used in patients with COPD according to the same indications as in those without COPD.

Beta-blocking agents

Observational studies suggest a reduction of the exacerbations in patients with COPD receiving a beta-blocking treatment for a cardiovascular condition (relative risk [RR]=0.78, *P*=0.012), but no randomized study dedicated to this question was performed [94,95]. The mechanism of this potential effect is unknown.

Beta-blocking agents must be used in patients with COPD according to the same indications as in those without COPD, restricting therapeutic choices to selective agents.

Besides, it seems reasonable to suggest a pulmonary function test (PFT) after prescribing the recommended dosage regimen for selective beta-blocking agents or in case the pulmonary symptoms worsen.

Miscellaneous

The relevance of mucomodifying treatments is controversial and the benefits in terms of symptoms are poor to inexistent [96,97].

A treatment using an antioxidant mucomodifier (high dose of N-acetylcysteine) reduced the risk of exacerbations in patients with moderate to severe COPD, of which approximately half were already treated with ICSs and/or long-acting bronchodilators (RR=0.78, 95% CI: 0.67–0.9, *P*=0.0011) [98]. This study was performed in Asia, so that it is difficult to apply those results to other populations.

There is no new clinical data regarding the use of theophylline, whose prescription is not recommended in general (controversial bronchodilator effect and low therapeutic index). Therefore, the 2010 recommendation from the SPLF on that matter still applies: "in some patients whose dyspnea is not much relieved by the background treatment with inhaled bronchodilators (beta-2 agonists or anticholinergics), the addition of theophylline can be suggested (G2+) despite a narrow therapeutic margin justifying a regular monitoring of the theophylline level (G1+)". A one-year study of the biological in vivo effect of the addition of theophylline to an inhaled corticosteroid therapy in patients with COPD did not show an increased anti-inflammatory

effect with theophylline, as measured by blood and sputum markers [99].

Pharmacological treatment of refractory dyspnea in COPD

Refractory dyspnea (defined as a persistent chronic dyspnea for more than 3 months, occurring at rest or at the slightest exertion, despite an optimal treatment of the underlying disease) is common in COPD, affecting up to 30% of patients [100]. Its relief is a critical issue when managing these patients.

Among the therapeutic armamentarium, only morphine, administered by systemic route, exhibit an undisputed efficacy [101,102]. However, the prescription of opioids for the therapeutic management of dyspnea remains marginal, except for end-of-life situations. There are two main reasons: a fear of side effects, where the most important is respiratory depression, and the absence of a well-established therapeutic strategy. Long-term side effects and efficacy of morphine prescribed according to a precise therapeutic strategy have finally been studied in patients with COPD (54%), cancer (29%), and chronic interstitial pneumonia (12%) suffering from refractory dyspnea [103]. Sustained-release morphine were prescribed once a day, 10 mg per day. This dosage was increased by 10 mg every week when there was no side effect or efficacy assessed after 7 days of treatment, up to the maximum daily dosage of 30 mg. In all, 63% of patients reported a significant benefit with morphine (confirmed by a reduction of more than 10% of dyspnea at rest assessed using a visual analogue scale), with a mean efficient dosage of 14 mg/day. Only 10% of the patients did not respond to the 30 mg/day maximum dosage, probably due to genotypic reasons [104]. The main side effects were digestive (constipation: 10%, nausea-vomiting: 10%) or neurological (drowsiness: 10%, confusion: 4%), and none of them required hospitalization. No respiratory depression was observed, including in patients presenting a terminal respiratory failure [105].

Furosemide administered by inhalation could be a therapeutic option [106,107]. The effects of furosemide on dyspnea upon exertion in COPD have been demonstrated but the responses remain very heterogeneous from a patient to another without any identified predictor of non-response [108].

To summarize, the treatment of refractory dyspnea is crucial as well as the treatment of pain. To this day, only low-dose opioids have demonstrated their efficacy and lack of major side effect [109].

Proposed therapeutic strategy

COPD without asthma

The heterogeneity of patients with COPD is poorly reflected by the degree of severity of airflow limitation (FEV1). The 2011–2016 proposals of the GOLD committee, taking into account FEV1 but also symptoms (dyspnea or quality of life) and exacerbations [1,110], offer other decision and assessment criteria, but they are being debated and were not adopted by the SPLF (see above) [111].

From this observation and from the evaluation of the studies published in international journals until May 20th, 2016, we suggest a therapeutic algorithm (Fig. 1, Table 2).

In every patient, once the diagnosis is confirmed by lung function testing (presence of airflow limitation as defined by FEV1/FVC < 70%), physical activity is encouraged and an assistance for smoking cessation is recommended. A regular clinical evaluation of dyspnea, the number and severity of exacerbations, quality of life, and activity limitation needs to be performed. In case of dyspnea, activity limitation and/or quality of life impairment despite the bronchodilator treatment, a pulmonary rehabilitation including exercise training and therapeutic education is recommended. Comorbid conditions need to be systematically investigated and, when a treatment is prescribed, it is crucial to ensure of adherence and inhaler technique. Finally, lung function testing must be performed after each therapeutic modification or in case of worsening.

First-line treatment

When symptoms (dyspnea) are episodic and mild, a treatment with on-demand inhaled short-acting bronchodilators is enough.

Regarding long-acting bronchodilators, the decision tree suggests to start with a monotherapy rather than with a combination of bronchodilators. This choice relies on the uncertainty regarding the benefit-risk-cost ratio of a double bronchodilation as first-line treatment, especially due to:

- the absence of large safety studies on the long-term combination of a LABA and a LAMA in patients with a cardiovascular risk;
- the modest magnitude of the additional effect of a LABA + LAMA combination compared to only one of these two, and;
- the higher cost of two long-acting bronchodilators (in free or fixed-dose combination) compared to only one.

Starting the management with a LABA + ICS combination should not be considered either, according to the same benefit-risk-cost consideration, due in particular to the evidenced potential side effects of ICSs. This corresponds to the reimbursed indications for LABA + ICS combinations, indicated "after a regular bronchodilator treatment".

To summarize, the analysis of the literature does not highlight any argument justifying a dual therapy (or a fortiori a triple therapy) as first line treatment in general. In patients suffering from COPD and symptomatic in their daily life, the first-line therapy must generally be a monotherapy with LABA or LAMA, favoring LAMAs in case of exacerbations due to:

- the possibility of a superiority on this outcome;
- a more important number of studies showing the effect of LAMAs on the risk of exacerbations, compared to more recent LABAs.

In any case, a pulmonary clinical and functional evaluation is recommended one to three months after any therapeutic modification and in case of clinical worsening (see SPLF guidelines on pulmonary function tests in COPD).

Second-line treatment

In case of persistent symptoms and/or exacerbations despite a well-managed treatment, and after having dismissed another causes of insufficient therapeutic efficacy

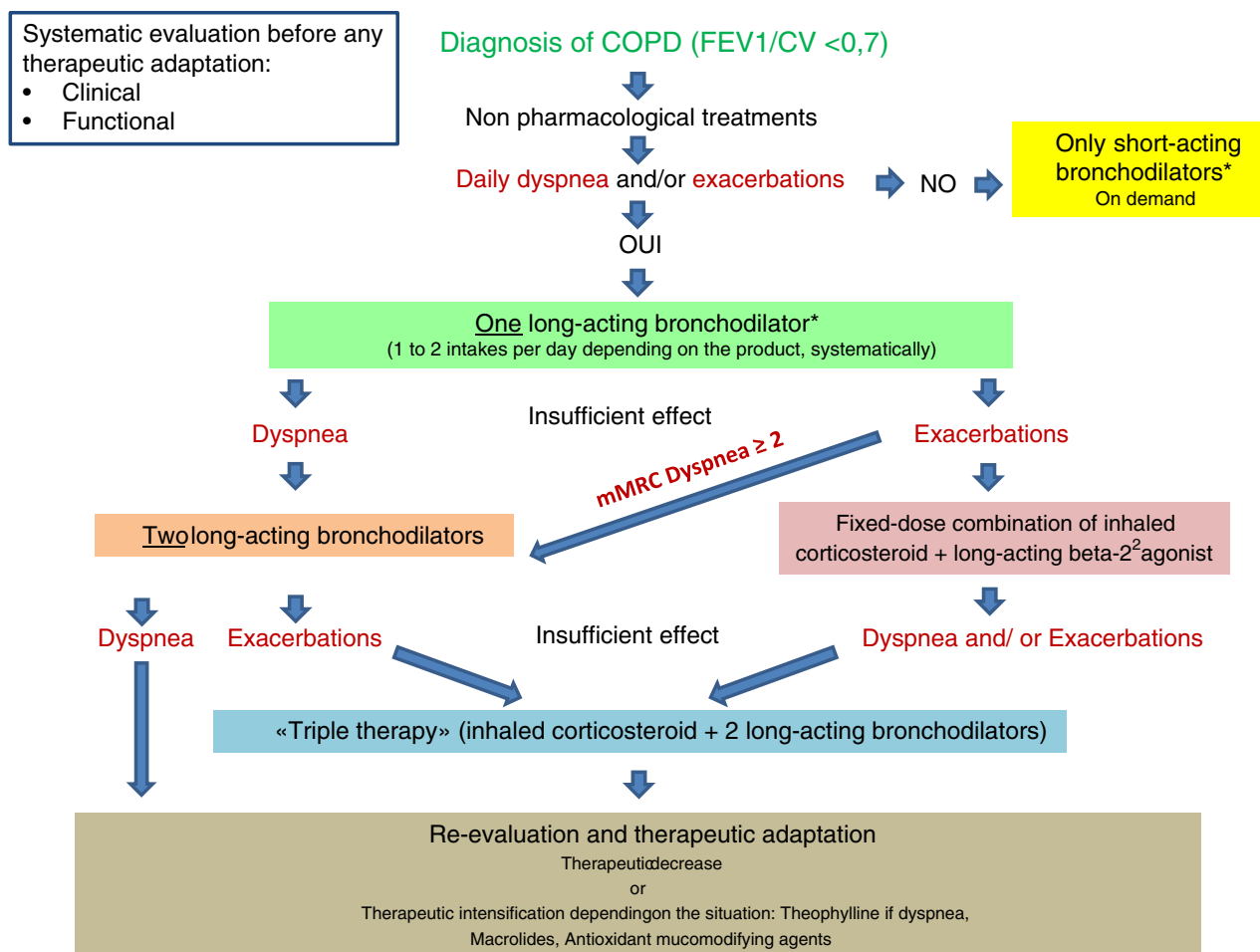


Figure 1. Algorithm proposal for the therapeutic management of COPD.

(differential or associated diagnosis, poor compliance, incorrect use of inhalation devices) and checked the implementation of a smoking cessation assistance, a pulmonary function evaluation is recommended, and then a dual therapy can be suggested. In patients presenting with dyspnea as the primary symptom, the combination of two long-acting bronchodilators (LABA + LAMA) is suggested [112]. ICSs as a fixed-dose combination with LABAs are especially useful to decrease the number of exacerbations. In patients presenting exacerbations despite long-acting bronchodilation, using these combinations is recommended; in case of associated dyspnea (mMRC ≥ 2), the LABA + LAMA combination is particularly appropriate. Fixed-dose combinations could offer a better compliance than free combinations (whether it is LABA + LAMA or ICS + LABA), even if this potential benefit still needs to be demonstrated.

ACOS

The definitions of the term ACOS are numerous, but correspond to a reality regularly encountered in clinical practice: the existence of patients who have both characteristics of COPD (partially reversible airflow limitation and exposure to inhaled toxic products, mainly cigarette smoke) and of asthma (history, atopy, high reversibility $\geq 12\%$ and ≥ 400 mL

of the FEV1, major variability of symptoms...) [113]. Diagnostic criteria proposals were issued by the Spanish Society of Pneumology [114] and by the GOLD and GINA committees jointly. Yet, many discussions remain regarding this new entity, especially since reversibility is not stable over time [115]. The various definitions proposed must be prospectively tested before being recommended, the proportion of "ACOS" patients within the cohorts of asthmatic or COPD patients could vary from 5 to 50% depending on the definition chosen.

The therapeutic consequences are potentially important, since an asthma component justifies the use of inhaled corticosteroid therapy while avoiding the isolated use of bronchodilators.

However, there is currently no evidence for the management of such patients. Indeed, asthmatic smokers and patients with COPD presenting history of asthma or a significant reversibility are by nature excluded from the large therapeutic trials published to date. The data available are all retrospective and need to be completed.

There could be a benefit in terms of survival with the LABA + ICS combination versus LABA alone in patients presenting a concurrent diagnosis of asthma and COPD, but these are observational data and, despite the authors' efforts, they are probably subject to biases [116].

Table 2 Key issues about the management of COPD patients.

Situation	Action
Diagnosis of COPD	The diagnosis must be confirmed by spirometry, showing a FEV1/CVF < 0.7 after bronchodilator
In any case	Smoking cessation assistance Vaccinations Physical activity advised Balanced diet Rehabilitation if persistent dyspnea/disability On-demand short-acting bronchodilator(s) in case of symptoms (dyspnea) Take into account the patient's capabilities when choosing an inhalation device Reassess (clinical features and lung function) 1 to 3 months after each modification and then every 3 to 12 months Annual PFT at least
If asthma is associated	See recommendations for asthma
Insufficient effect = persistent dyspnea/disability and/or exacerbations under maintenance therapy	Check: Differential diagnosis Smoking cessation Pulmonary function Compliance/Intake technique Therapeutic education/Rehabilitation Comorbid conditions
If prescription of a fixed-dose combination of inhaled corticosteroid + long-acting beta-2	Take into account the marketing authorization indications regarding the FEV1 threshold, in % of the predicted value: < 50% for beclomethasone + formoterol < 60% pre-bronchodilator for fluticasone propionate + salmeterol < 70% post-bronchodilator for fluticasone furoate + vilanterol and budesonide + formoterol
Meaning of "exacerbations" in the figure	Threshold (arbitrary): 2/year or one with hospitalization

While waiting for data provided by ongoing cohort studies and randomized trials, an inhaled corticosteroid therapy should be prescribed to patients presenting several diagnostic criteria for asthma, in association with a long-acting bronchodilator (or two if one is not enough) as soon as there is a dyspnea upon exertion during daily life activities. An ICS + LABA combination is the simplest option.

Remaining questions

Many questions remain unanswered, mainly regarding the best ways of individualizing the management. It is still difficult to identify subtypes of patients corresponding to specific therapeutic indications based on inclusion criteria in studies. Besides, some groups of patients have been under-studied, for instance those presenting a moderate ventilatory impairment and frequent exacerbations.

As a consequence, it is necessary to identify more accurate predictors to better target long-term treatments. Several markers have been assessed and some seem promising such as the eosinophil count in sputum [79] or in peripheral blood [80,81,83], but their interest needs to be prospectively validated.

Conclusion

In patients presenting with COPD, the first measure to implement is smoking cessation. A regular physical activity is systematically recommended and pulmonary rehabilitation is strongly encouraged as soon as a disability persists in daily life despite a bronchodilator treatment. Besides, the number of available molecules and devices for the pharmacological treatment of COPD is booming. In addition to treatments with LABA, LAMA, and ICS + LABA fixed-dose combinations, there are ultra-long-acting beta-2 agonists and fixed-dose combinations with LABA + LAMA in a single daily inhaler. In general, all the associations of maintenance treatment (LABA + LAMA, ICS + LABA, LABA + LAMA + ICS) must be dedicated to the second-line therapy, after the failure of a long-acting bronchodilator treatment as a well-managed monotherapy (education to the treatment intake technique and to the compliance). In any case, a pulmonary clinical and functional evaluation is recommended one to three months after any therapeutic modification or in case of worsening.

The considerations guiding the therapeutic choices shall not be limited to efficacy data provided by therapeutic trials, which remain essential: it needs to rely on the

benefit-risk ratio, also including data from well-conducted “real-world” observational studies.

Disclosure of interest

Maeva Zysman: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: AGEvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis.

François Chabot: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Actelion, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer; Air Liquide, Bréas, Covidien, Fischer & Paykel, Philips, Respiroics, Resmed, Weinmann, and from a home care provider (AGEvie).

Philippe Devillier: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Almirall, ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CLL Pharma, GlaxoSmithKline, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana, Sandoz, Stallergènes, Takeda, TEVA, and Top-Pharm.

Bruno Housset: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

Capucine Morelot Panzini: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: Boehringer Ingelheim, Novartis, Pierre Fabre, AstraZeneca, Chiesi, Resmed, Philips Respiroics, homecare providers Homeperf and ADEP.

Nicolas Roche: Over the last 5 years, fees and funding for participating to congresses, presentations, continuous medical education activities, research work as investigator or coordinator, consultancy, participation to expert groups from the following companies: 3M, Almirall/AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, MSD, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana/Takeda, Pfizer, Sandoz, Sanofi, TEVA, Zambon. Funding for research works from the following companies: Boehringer Ingelheim, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

Funding

None.

Appendix 1.

This text was commented by the following reading group of chest physicians and general practitioners: A. Bourdin, P.R. Burgel, A. Chaouat, T. Chinet, J.C. Dalphin, B. Delclaux, R. Escamilla, G. Huchon, G. Jebrak, R. Kessler, F. Le Guillou, A. Lorenzo, F. Measure, H. Pegliasco, T. Perez, D. Piperno, C. Raherison, T. Similowski, B. Stach.

Version française – Recommandations – Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de pneumologie de langue française

Introduction–objectif

En 2011, le comité Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) a proposé une nouvelle classification des typologies des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), fortement modifiée par rapport aux référentiels antérieurs [1]. Les propositions thérapeutiques qui en découlent sont, elles aussi, largement différentes de celles préalablement utilisées. Cette nouvelle classification a été débattue en France et dans nombre d'autres pays, et n'a pas été endossée par un certain nombre de sociétés savantes dont la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Cependant, elle comporte d'indiscutables avancées, notamment la mise en avant de critères cliniques pour l'évaluation de l'impact de la maladie, en sus de la sévérité de l'obstruction bronchique établie sur le volume expiré maximal à la première seconde (VEMS) ; ces critères sont l'ampleur de la dyspnée selon l'échelle modifiée du Medical Research Council (MRC), l'impact sur l'état de santé général évalué par le COPD Assessment Test (CAT) ou le Clinical COPD Questionnaire (CCQ) et le nombre d'exacerbations (avec une mention spécifique pour celles conduisant à une hospitalisation). Il faut également souligner le renforcement des messages sur les traitements non pharmacologiques (notamment sur l'importance de l'activité physique dans la prise en charge de la BPCO), l'existence d'un chapitre spécifiquement dédié aux comorbidités et d'un document autonome dédié au syndrome de recouvrement entre asthme et BPCO (ACOS pour Asthma-COPD overlap syndrome), élaboré conjointement avec le Comité Global Initiative for Asthma (GINA).

Malgré ces points positifs, cette classification GOLD a été sujette à des réserves de la part de la communauté scientifique internationale et va changer très prochainement. La SPLF a souligné en 2012 des limites potentielles à son usage en pratique courante [2], notamment la relative complexité de son utilisation compte tenu du nombre de critères pris en compte, l'hétérogénéité du risque d'exacerbations au sein des groupes de patients dits à haut risque (selon qu'ils entrent dans ces catégories par le VEMS, par le nombre d'exacerbations ou par ces deux critères associés), et l'absence de niveau de preuve suffisant à l'appui de certaines propositions thérapeutiques, et/ou leur non-concordance avec les indications d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de remboursement en France.

Pour ces différentes raisons, les préconisations 2011–2016 du comité GOLD n'ont pas été endossées par la SPLF, même si elle reconnaît l'intérêt d'intégrer différents critères cliniques afin d'évaluer les patients atteints de BPCO. C'est pourquoi la SPLF a décidé de proposer une alternative à ces recommandations internationales, plus

simple d'utilisation et en adéquation avec les résultats des essais thérapeutiques.

Il s'agit là de propositions ayant pour seule ambition de constituer une base de réflexion et non des recommandations, dans la mesure où la méthodologie employée (cf. ci-dessous), ne suit pas les préconisations de la Haute Autorité de santé (HAS) pour l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique (notamment, groupe de travail restreint, gestion des liens d'intérêt, absence de grille de lecture formalisée et de cotation des niveaux de preuve et de la force des propositions).

Les propositions présentées ici concernent les patients atteints de BPCO sans asthme associé. Les principaux arguments à prendre en compte pour évoquer un asthme associé chez un patient atteint de BPCO sont rappelés dans le récent document GOLD sur l'ACOS (disponible sur <http://www.goldcopd.org> et <http://www.ginasthma.org>):

- historique de diagnostic d'asthme, surtout avant 40 ans ;
- importante variabilité des symptômes et de l'obstruction bronchique (écarts > 400 mL) ;
- historique personnel ou familial d'allergies, historique familial d'asthme.

L'aide au sevrage tabagique (première étape de la prise en charge), les vaccinations, la réhabilitation, l'oxygénothérapie et les traitements endoscopiques ou chirurgicaux ne sont pas spécifiquement abordés dans cet article.

Méthodologie

Les positions exposées dans le présent document sont basées sur une revue de la littérature du 1er janvier 2009 (date des précédentes recommandations de la SPLF) au 20 mai 2016, avec relecture de tous les résumés des articles publiés dans Medline ou dans la bibliothèque Cochrane pour les méta-analyses. Les termes utilisés ont été : « COPD [MeSH] » en association avec les termes suivants : « therapeutics [MeSH] », « therapy », « drug therapy [MeSH] », ou « treatment outcome [MeSH] ». Ont été sélectionnés les essais randomisés et méta-analyses, parus dans les revues en langues anglaise et française, et nous avons exclu les articles traitant d'une description de protocole, les études évoquant d'autres pathologies, les études comportant des biais majeurs évidents. Ont été écartées les études de pharmacologie ou de biologie, les techniques de kinésithérapies et de réhabilitation respiratoire, les médecines dites alternatives (acupuncture, tai-chi), les traitements chirurgicaux et endoscopiques de l'emphysème, les traitements de l'hypertension pulmonaire et de l'insuffisance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation).

Seuls les médicaments actuellement disponibles en France ou possiblement sur le point de l'être (avis de la HAS, Commission de transparence, ouvrant droit à un remboursement), sont abordés (incluant les molécules non disponibles à elles-seules mais entrant dans la composition d'associations thérapeutiques disponibles). Les bronchodilatateurs de courte durée d'action ne sont pas évoqués en raison de l'absence de donnée nouvelle.

La rédaction du texte a été effectuée par les auteurs du présent document et soumise à un groupe de lecture composé de pneumologues issus des différents modes d'exercice et de médecins généralistes (Annexe 1). Le texte modifié selon les commentaires reçus a été soumis au conseil scientifique de la SPLF. Les déclarations d'intérêt des auteurs sont disponibles auprès de la SPLF et en fin de ce document.

La notion de pertinence ou de signification clinique de différences entre traitements est souvent évoquée dans le document. Pour mémoire et à titre indicatif, les seuils classiquement utilisés pour définir des différences minimales cliniquement pertinentes sont : 100 mL pour le VEMS, 4 points pour le questionnaire de qualité de vie Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) et 1 point pour le questionnaire de dyspnée Transitional Dyspnea Index (TDI) [3]. La valeur de ces seuils selon les situations est débattue [4], mais cette discussion sort du cadre du présent document.

Les traitements inhalés

Les traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action en monothérapie

Bêta-2 agoniste de longue durée d'action

Comparé au placebo chez des malades naïfs de traitement de fond, l'indacatérol améliore de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente le VEMS, la qualité de vie et la dyspnée [5]. Comparé au salmétérol, il améliore significativement mais modestement le VEMS à 12 semaines, la qualité de vie et la dyspnée [6]. De plus, la non-infériorité de l'indacatérol comparée au tiotropium concernant le VEMS a été montrée, mais avec un nombre plus faible d'exacerbations dans le groupe tiotropium [7]. Un autre bêta-2 agoniste de longue durée d'action (LABA), l'olodatérol, procure une bronchodilatation sur 24 heures avec un profil de tolérance satisfaisant [8,9]. Il améliore la qualité de vie de manière statistiquement significative versus placebo, sans atteindre le seuil de pertinence clinique [10].

Les essais randomisés de durée suffisante (au moins un an) testant un bras LABA versus placebo n'ont pas montré de sur-risque dans le premier bras, notamment cardiovasculaire.

Anticholinergiques de longue durée d'action

Concernant les anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA), le tiotropium a démontré son utilité, comparé à un placebo, grâce à plusieurs études de grande ampleur, notamment en allongeant le délai jusqu'à la première exacerbation (16,7 versus 12,5 mois, $p < 0,001$) [11,12]. Le tiotropium s'est avéré supérieur au salmétérol pour la prévention des exacerbations [13]. De même, une étude d'un an a montré une supériorité du tiotropium par rapport à l'indacatérol pour la prévention des exacerbations [7]. Par ailleurs, l'effet préventif du tiotropium sur la survenue d'exacerbations est non inférieure à celui de l'association salmétérol-fluticasone [14].

Plus récemment, il a été montré que le bromure de glycopyrronium (administré à raison d'une prise par jour), comparé au placebo, améliore le VEMS, et allonge le

délai jusqu'à la première exacerbation. Les études ayant comparé le glycopyrronium au tiotropium ont montré une non-infériorité du glycopyrronium sur le VEMS, la dyspnée (TDI), la qualité de vie (SGRQ) et le risque d'exacerbations [15].

Le bromure d'uméclidinium (administré à raison d'une prise par jour) face au placebo, améliore également le VEMS, la qualité de vie (SGRQ) et la dyspnée [16].

L'aclidinium (administré à raison de deux prises par jour) a une AMM européenne mais n'est pas remboursé en France. Face au placebo à 24 semaines, il améliore de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente le VEMS, la qualité de vie, la dyspnée [17,18] avec un effet comparable à celui du tiotropium [19].

En termes de tolérance, un risque accru de mortalité et d'événements cardiovasculaires a été suspecté avec le tiotropium administré par Respimat® (brumisat) versus Handihaler® (système poudre), notamment dans une large étude observationnelle [20]. Aucun sur-risque chez les patients utilisant le Respimat® n'a été observé dans un vaste essai randomisé mené plus récemment afin d'explorer spécifiquement ce point [21].

Les traitements bronchodilatateurs en association fixe : LABA + LAMA

L'intérêt d'une bithérapie bronchodilatatrice de courte durée d'action a été démontré dans les années 1990 ; plus de 20 ans après, celui des associations libres (produits séparés) de longue durée d'action a été démontré en termes de VEMS et de symptômes avec, par exemple, l'association du tiotropium au formotérol [22]. Désormais, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de plusieurs traitements combinant un LAMA et un LABA en association fixe, parmi lesquels certains ont une durée d'action très longue (24 heures).

Les L'AMM européennes des associations fixes de bronchodilatateurs de longue durée d'action ont été accordées pour le traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de l'adulte atteint de BPCO modérée à très sévère.

Efficacité

Indacatérol/glycopyrronium

Dans une étude de Bateman et al. [23], l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (110 µg/50 µg) ou QVA 149 a été comparée à chacun des composants de l'association, selon un schéma randomisé en double aveugle de 26 semaines, chez 2144 patients atteints de BPCO modérée à sévère. L'étude comprenait également un groupe tiotropium (18 µg) en ouvert et un groupe placebo. L'objectif principal a été atteint : les molécules actives se sont avérées supérieures au placebo de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente en termes de VEMS. Les différences observées entre indacatérol/glycopyrronium et chaque composant ainsi qu'avec le tiotropium n'atteignaient toutefois pas le seuil de pertinence clinique habituellement admis (différence de VEMS < 100 mL).

L'association fixe indacatérol/glycopyrronium a été comparée au glycopyrronium (50 µg), selon un schéma randomisé en double aveugle de 64 semaines chez 2224 patients atteints de BPCO sévère à très sévère ayant eu au moins

une exacerbation de BPCO l'année précédente [24]. L'étude comprenait aussi un bras tiotropium 18 µg administré en ouvert. L'objectif principal a été atteint : la fréquence annuelle des exacerbations modérées à sévères a été plus faible avec indacatérol/glycopyrronium qu'avec le glycopyrronium (0,84 versus 0,95 exacerbations/an soit une diminution relative de 12 %, $p=0,038$). La différence entre indacatérol/glycopyrronium et tiotropium n'était pas statistiquement significative. Il n'existait pas de différence significative entre glycopyrronium et tiotropium.

Une étude en double *cross-over* [25] a permis de démontrer une amélioration de la dyspnée évaluée par le TDI, chez les participants prenant du indacatérol/glycopyrronium par rapport au placebo et au tiotropium, cependant cliniquement non pertinente entre indacatérol/glycopyrronium et tiotropium. Seul le sous-groupe de patients atteints de BPCO sévère semblait tirer un bénéfice de l'association indacatérol–glycopyrronium versus tiotropium sur la dyspnée (mesurée par le TDI), et pas les patients atteints de BPCO modérée, mais il s'agissait là d'une analyse post-hoc dont les résultats demandent à être confirmés.

Uméclidinium/vilantérol

L'étude de Donohue et al. [26] qui a inclus 1532 patients atteints de BPCO modérée à sévère, pendant 24 semaines, a atteint son objectif principal : le VEMS était significativement amélioré par l'association uméclidinium/vilantérol à 24 heures (de façon cliniquement pertinente par comparaison au placebo, mais ne l'était pas en comparaison à chaque composé pris séparément) ; de même, concernant les objectifs secondaires, une amélioration versus placebo était notée pour la dyspnée (différence cliniquement pertinente) et le recours aux traitements de secours par comparaison au placebo.

En comparaison au tiotropium, il existe également un bénéfice de ce traitement combiné à 24 semaines [27], avec une amélioration statistiquement significative, mais cliniquement non pertinente du VEMS, associée à une amélioration de la qualité de vie et de la dyspnée. Sur 12 semaines, les associations uméclidinium/vilantérol (combinés) et tiotropium + indacatérol (séparés) procurent des effets du même ordre de grandeur en termes de fonction respiratoire, de dyspnée et de qualité de vie [28].

Aclidinium/formotérol

L'association fixe d'acridinium et de formotérol (400 µg/12 µg) a été comparée à chacun des composants de l'association, sur une durée de 26 semaines, chez 1692 patients atteints de BPCO modérée à sévère. Elle s'est montrée significativement supérieure, en termes de VEMS, à l'acridinium seul (différence cliniquement pertinente) et au formotérol seul (différence non cliniquement pertinente) [29]. Une amélioration de la dyspnée (TDI) significative et cliniquement pertinente versus placebo est également rapportée.

Cette association bénéficie d'une AMM européenne mais n'est pas remboursée à l'heure actuelle en France.

Tiotropium/olodatérol

L'efficacité clinique de l'association tiotropium/olodatérol (5 µg/5 µg, solution à inhaler administrée en deux bouffées, une fois par jour) a été évaluée principalement dans deux études de 52 semaines versus tiotropium ou olodatérol en

monothérapie chez 5162 patients [30]. L'association a été plus efficace que chacun des deux composants pris seul sur la fonction respiratoire évaluée par le VEMS post-dose (aire sous la courbe du VEMS de 0 à 3h). Les différences observées sur le VEMS résiduel étaient statistiquement significatives mais inférieures au seuil de pertinence clinique de 100 mL. De même, les différences en termes de qualité de vie ou de score de dyspnée étaient statistiquement significatives mais inférieures aux seuils de pertinence clinique.

Tolérance

Les essais d'associations de bronchodilatateurs n'ont mis en évidence aucune différence en termes d'effets indésirables graves avec ces traitements comparés au placebo ou aux mono-composants, y compris pour les effets cardiovasculaires [22–26,28–31].

Il faut toutefois souligner l'absence d'étude sur des populations comportant un nombre important de patients à risque accru d'effets indésirables (patients souvent exclus des essais randomisés) avec un suivi prolongé au-delà d'un an, rendant impossible d'apprécier avec un haut niveau de preuve le rapport bénéfice–risque de ces associations sur le long terme chez les patients par exemple à risque cardiovasculaire élevé.

En résumé

De manière générale, il ne semble pas exister de différence cliniquement pertinente d'efficacité entre les associations de bronchodilatateurs longue durée disponibles [31,32].

Survie

Il n'existe aucun bénéfice clairement démontré à une double bronchodilatation en termes de survie versus une monothérapie ou un placebo, même si une méta-analyse récente suggère que l'association d'un LABA et d'un LAMA pourrait conférer un bénéfice modeste sur ce plan par rapport au LAMA utilisé seul [33].

Fonction pulmonaire

Il existe un léger bénéfice significatif sur le VEMS d'une double bronchodilatation (LABA + LAMA) versus monothérapie, ainsi qu'une réduction du recours aux traitements de secours [21–27,34].

Symptômes/dyspnée

En revanche, sur les symptômes (dyspnée : TDI) [23,25,26,35] ou la qualité de vie (SGRQ) [23–25], le bénéfice d'une double bronchodilatation est moins clairement établi, sauf peut-être chez les exacerbateurs fréquents [24].

Concernant la dyspnée, il faut souligner qu'une seule étude avait pour objectif principal ce critère et a démontré un bénéfice statistiquement significatif en faveur de l'association indacatérol/glycopyrronium, cliniquement pertinent versus placebo mais non versus tiotropium [25].

Exacerbations

Chez les patients avec un VEMS < 50 % de la valeur prédite et au moins une exacerbation dans l'année précédente, l'association indacatérol–glycopyrronium réduit le nombre d'exacerbations de manière significative par rapport au glycopyrronium seul (réduction relative de 12 %, $p=0,038$) et, de manière non significative, par rapport au tiotropium (10 %, $p=0,096$) [24].

Les corticostéroïdes inhalés seuls ou en association fixe

Efficacité en monothérapie

Malgré plus de 6112 patients inclus et un suivi de trois ans, l'étude TORCH n'a pas démontré de bénéfice significatif sur la mortalité dans le groupe corticostéroïdes inhalés (CSI) par rapport au placebo [36]. La revue systématique avec méta-analyse menée par Drummond et al. a conclu également à une absence d'efficacité de la corticothérapie inhalée seule sur la mortalité à un an [37].

Concernant la fonction respiratoire, aucune des études initiales (réalisées surtout chez des patients peu sévères, VEMS aux alentours de 80 %, comparant CSI versus placebo) n'a permis de démontrer un bénéfice sur le déclin du VEMS ou le taux d'exacerbation [38,39]. Les études suivantes ont montré une diminution du taux d'exacerbation chez les patients avec un trouble ventilatoire obstructif sévère (VEMS < 50 % de la valeur prédite) [40,41]. Une méta-analyse découlant de ces études permet de montrer une diminution globale de 30 % des exacerbations [42]. Cependant, leur méthodologie statistique a été critiquée [43], notamment en raison de la mauvaise prise en compte de la variabilité de fréquence des exacerbations selon les patients [44]. De plus, les patients inclus dans ces études ne recevaient pas de bronchodilatateurs de longue durée d'action. De fait, une méta-analyse récente du groupe Cochrane conclut que les CSI ne sont pas supérieurs aux LABA pour le traitement de la BPCO : ce travail relève en effet une efficacité comparable des CSI et des LABA sur les principaux critères d'évaluation, notamment la fréquence des exacerbations et la mortalité. Les LABA ont une efficacité légèrement supérieure sur la fonction pulmonaire en comparaison aux CSI, les CSI améliorant davantage la qualité de vie que les LABA mais exposant à un risque accru de pneumonie [45].

Efficacité en bithérapie : CSI et LABA

Jusqu'à récemment, les bénéfices en termes de nombre d'exacerbations obtenus avec l'ajout de CSI aux LABA avaient été démontrés pour des patients dont le VEMS était < 50 % de la valeur prédite en pré- (budésonide + formotérol) ou post- (béclométasone + formotérol) bronchodilatateur, ou < 60 % de la valeur prédite pré-bronchodilatateur (salmétérol + fluticasone propionate). L'indication de l'association fixe budésonide + formotérol dans le dispositif Turbuhaler a été récemment alignée sur celle de l'association furoate de fluticasone-vilantérol (LABA) pour la valeur du VEMS post-bronchodilatateur (< 70 % de la valeur prédite, voir ci-dessous).

Plus récemment, l'association de furoate de fluticasone à un LABA (vilantérol), chez des patients rapportant une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion avec un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur prédite, a permis de diminuer de 18 % (réduction relative) le nombre d'exacerbations par rapport aux composés pris isolément [46]. L'intérêt de cette association (comparée à chacune de ses composantes et au placebo) a également été évalué chez des patients symptomatiques (mais sans exigence particulière en termes d'historique d'exacerbations) à risque cardiovasculaire et porteurs d'une BPCO avec obstruction bronchique modérée (VEMS entre 50 et 70 % de la valeur prédite après bronchodilatateurs), dans une étude

de 16 590 patients avec un suivi médian de 1,8 années (durée maximale : 4 ans) [47]. Aucun des traitements testés n'a modifié la mortalité (critère principal) ni le risque d'évènements cardiovasculaires par comparaison au placebo. L'association fixe et le CSI ont très légèrement mais significativement réduit la vitesse de déclin du VEMS (différence versus placebo : 8 mL/an). Les exacerbations modérées à sévères ont été réduites par chacun des traitements actifs testés, avec une amplitude d'effet plus grande pour l'association (vilantérol : -10 %, fluticasone furoate : -12 %, association : -29 %). Aucun signal de mauvaise tolérance n'a été observé, notamment en termes de pneumonies et d'évènements cardiovasculaires.

Effets indésirables des corticostéroïdes inhalés

Des effets secondaires systémiques des CSI ont été suggérés dans des études observationnelles, sans être mis en évidence dans des essais randomisés : ostéoporose, fractures osseuses, diabète, cataracte (Tableau 1). L'interprétation de cette différence de résultats selon le type d'étude n'est pas univoque : il peut effectivement s'agir d'une absence d'effet délétère des CSI sur ces critères, mais aussi d'une insuffisance de durée de traitement dans les essais randomisés ou de l'inclusion de malades à plus faible risque de tels effets (plus jeunes, moins de comorbidités) que ceux de la population générale des sujets atteints de BPCO. Une augmentation du risque de tuberculose a été montrée dans des études observationnelles et des essais randomisés [48,49]. L'existence d'effets cutanés (fragilité) a également été démontrée dans deux essais randomisés, témoignant d'un passage systémique [50,51].

Diabète

Les données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type 2 et d'aggravation d'un diabète préexistant (passage d'un traitement oral à l'insulinothérapie) [53] mais un certain nombre de biais (par exemple : non-prise en compte de l'indice de masse corporelle et du nombre de cures de corticothérapie orale) relativise la portée de ces données.

Risque fracturaire

Des études observationnelles et méta-analyses ont montré que l'utilisation de CSI peut être associée à un risque supplémentaire de fractures de 6 à 27 % [54,55]. Cette donnée est numériquement confirmée dans les études publiées par Dransfield et al. dans lesquelles on observe un doublement numérique des fractures avec le furoate de fluticasone en association au vilantérol [46] mais avec des chiffres globalement faibles : 8 fractures chez 818 malades sous vilantérol seul en un an, 19 chez 806 malades recevant vilantérol + furoate de fluticasone 100 µg/j.

Effets ophtalmologiques

Les effets indésirables ophtalmologiques sont discutés. Le risque de cataracte accru chez les patients sous CSI dans l'étude de Cumming [56] n'est pas confirmé dans l'étude TORCH [36]. Une publication récente ne montre pas d'augmentation des risques de cataracte ou de glaucome [57].

Pneumonie

Chez les patients recevant du propionate de fluticasone (1000 µg/j), il existe une augmentation du nombre de

Tableau 1 Tableau récapitulatif des effets indésirables imputables ou possiblement imputables aux corticostéroïdes inhalés chez des patients atteints de BPCO.

	Essais randomisés contrôlés	Études observationnelles	Revue systématique
Pneumonies	✓	✓	✓
Mycobactéries		✓	
Risque fracturaire osseux		✓	✓
Amincissement et fragilisation cutanée	✓		
Cataracte		✓	
Diabète		✓	
Candidose oropharyngée	✓	✓	✓

D'après [52].

pneumonies. L'augmentation relative est de +64 % à 3 ans dans l'étude TORCH [58] et de +94 % à 2 ans dans l'étude INSPIRE [59] (sans documentation radiologique systématique dans les deux cas). Ces données sont retrouvées avec le furoate de fluticasone associé au vilantérol, mais avec un nombre de patients à traiter pour observer une pneumonie ($n=23$) très supérieur au nombre nécessaire pour prévenir une exacerbation ($n=3,3$) [46]. Dans l'étude TORCH, l'augmentation du risque de pneumonie (nombre de patients à traiter pour une pneumonie : 47) n'était pas associée à une surmortalité [60]. Dans le travail de Dransfield et al. [46], on remarque 7 décès par pneumonie sous furoate de fluticasone à la plus forte dose (non indiquée dans la BPCO), mais avec un effet centre surprenant. Dans l'ensemble, la mortalité ne semble pas modifiée chez les patients sous CSI.

Mycobactéries

Dans une étude « cas contrôle » au Danemark, le risque relatif de développer une mycobactérie atypique est de 29,1 (IC 95 % : 13,3–63,8) pour les patients atteints de BPCO sous CSI contre 7,6 (IC 95 % : 3,4–16,8) pour les patients avec BPCO sans CSI. Ce risque semble croître avec la dose de corticoïdes [61]. Les données observationnelles concernant le risque de tuberculose ont récemment été renforcées par une méta-analyse d'essais contrôlés, suggérant un doublement du risque en cas de traitement par CSI, particulièrement dans les zones endémiques [49].

Études de « sevrage » des corticostéroïdes inhalés

Le délai de survenue de la première exacerbation était réduit de 19 jours dans l'étude WISP ($p=0,005$) [62] et de 34,6 jours dans l'étude COPE [63], après arrêt des CSI chez des patients en recevant préalablement. De même, dans la phase observationnelle de *run-in* de l'étude ISOLDE [40], l'arrêt des CSI chez les malades qui en recevaient préalablement entraînait une recrudescence du nombre d'exacerbations [64].

Au contraire, dans des études plus récentes (au cours desquelles les patients recevaient tous une mono [COSMIC] ou bithérapie [WISDOM] bronchodilatatrice de longue durée d'action), l'arrêt des CSI n'entraînait pas d'augmentation du nombre d'exacerbations [65,66] mais semblait être à l'origine d'une perte de fonction respiratoire évaluée par le VEMS (−4,1 % après un an dans l'étude COSMIC [66] et −40 mL après un an dans l'étude WISDOM [65,66]).

L'aggravation des symptômes à l'arrêt des CSI est controversée (observée dans COSMIC mais pas dans WISDOM [65,66]).

Enfin, une méta-analyse des études « de sevrage » de CSI publiée en 2011 montrait l'absence de différence significative pour les scores SGRQ et le test de marche de 6 minutes [67].

En conclusion

La question du rapport bénéfice-risque des traitements par CSI dans la BPCO se pose [68]. Une méta-analyse de la collaboration Cochrane soulignait une grande hétérogénéité des études et des limites méthodologiques (perdus de vue notamment) rendant difficile d'affirmer la réalité de l'effet préventif sur les exacerbations [69]. Cependant, l'effet préventif sur les exacerbations est un des critères principaux à l'appui de l'efficacité des associations LABA + CSI ayant conduit à l'obtention des indications AMM. Il n'existe pas de bénéfice à l'ajout de CSI aux LABA en termes de survie ou de déclin du VEMS et le sevrage n'engendre pas de rebond c'est-à-dire pas d'augmentation de la fréquence des exacerbations [66]. Le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, comité de pharmacovigilance de l'European Medicines Agency (EMA), a confirmé un rapport bénéfice/risque favorable des associations fixes CSI + LABA dans la BPCO tout en mettant en garde sur le risque de pneumonie avec l'ensemble des associations disponibles.

L'ensemble de ces données suggère que l'indication des CSI doit rester limitée aux associations aux LABA, chez les patients atteints de BPCO présentant des exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action (donc, en deuxième ligne) [70]. La question d'un éventuel seuil de VEMS au-dessus duquel les CSI ne devraient pas être prescrits peut difficilement être tranchée. La proposition la plus conservatrice serait de respecter en pratique les indications d'AMM.

Enfin, il faut souligner le faible nombre d'études de grande envergure sur l'intérêt d'un traitement associant CSI, LABA et LAMA (trithérapie).

Double bronchodilatation versus association CSI + LABA

Chez des patients symptomatiques avec un VEMS entre 40 et 80 % de la valeur prédite, sans exacerbation dans l'année précédente (donc en dehors de l'indication de la

combinaison salmétérol/fluticasone définie par l'AMM européenne), l'association indacatérol/glycopyrronium, améliore davantage le VEMS (différence cliniquement pertinente) et la dyspnée (différence non cliniquement pertinente) que l'association salmétérol/fluticasone, avec un moindre recours aux traitements de secours [71]. Une différence similaire d'effet sur la fonction respiratoire a été observée pour l'association tiotropium/olodatérol comparée à salmétérol/fluticasone [72].

L'étude multicentrique LANTERN [73] comparant indacatérol/glycopyrronium versus salmétérol/fluticasone sur 26 semaines chez 744 patients symptomatiques montre une amélioration du VEMS (différence non cliniquement pertinente) et une augmentation du délai jusqu'à la première exacerbation (*hazard ratio* [HR]=0,65, $p=0,028$) avec l'association LABA+LAMA comparée au salmétérol/fluticasone. Une partie seulement des patients avait un antécédent (unique) d'exacerbation dans l'année précédant l'entrée dans l'étude, ce qui ne correspond pas à la population ciblée par l'indication de l'association salmétérol/fluticasone.

Enfin, l'association indacatérol/glycopyrronium a été comparée à l'association salmétérol/fluticasone (étude « FLAME ») chez 3362 patients symptomatiques (dyspnée mMRC ≥ 2) avec obstruction bronchique modérée à sévère (VEMS entre 25 et 60 % de la valeur prédite après bronchodilatateurs) ayant présenté au moins une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion [35]. La très grande majorité des patients correspondait aux groupes B et surtout D de la classification GOLD. Le critère principal de cette étude multicentrique internationale d'une durée de 52 semaines était le taux annuel d'exacerbations légères à sévères. Par rapport à l'association salmétérol/fluticasone, l'association indacatérol/glycopyrronium a permis de réduire le taux annuel d'exacerbation de 11 % ($p=0,003$) et celui des exacerbations modérées à sévères de 17 % ($p=0,001$). Cette réduction était observée quel que soit le traitement de fond par voie inhalée prescrit aux patients avant l'inclusion. De plus, une amélioration statistiquement significative, mais cliniquement non pertinente, du VEMS et de la qualité de vie a été observée avec l'association des deux bronchodilatateurs comparativement à celle du LABA+CSI. L'incidence des effets indésirables et des décès au cours de l'étude était similaire avec cependant une incidence des pneumonies plus élevée dans le bras salmétérol/fluticasone (4,8 % versus 3,2 %, soit une augmentation relative de 50 %). Les résultats de cette étude plaident en faveur d'un rapport bénéfice/risque plus favorable des associations fixes de deux bronchodilatateurs (LABA+LAMA) chez les patients par ailleurs éligibles à un traitement par une association fixe comportant des corticoïdes inhalés. Cependant, Les analyses en sous-groupes suggèrent une possible variabilité de l'amplitude d'effet selon l'âge, la sévérité de la BPCO, la région géographique. De plus, il faut noter l'absence de patients appartenant au groupe C de la classification GOLD qui sont éligibles à un traitement par CSI+LABA. Enfin, il n'existe pas, pour l'instant, d'autre étude de cette ampleur comparant LABA+LAMA versus CSI+LABA. Il est donc important que d'autres études, randomisées et en « vie réelle » confirment les résultats de cet essai et renforcent ainsi la possibilité de les généraliser.

Efficacité en trithérapie

Nous manquons de données comparant l'effet d'une trithérapie LABA+LABA+CSI à une bithérapie.

Dans deux études sur 3 mois (dont une, ouverte, exclusivement en Asie du Sud-Est), l'addition d'un LABA+CSI (budésonide/formotérol) à un LAMA (tiotropium) a amélioré la fonction pulmonaire et la qualité de vie en comparaison à un LAMA seul, tout en réduisant la survenue d'exacerbations [74,75]. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules. Quelques années plus tôt l'étude OPTIMAL n'avait pas montré de différence en termes d'exacerbations sur un an (critère principal) entre tiotropium, tiotropium + salmétérol et tiotropium + salmétérol + fluticasone, [76]. L'effectif inclus (malades avec au moins une exacerbation l'année précédente, comme dans la plupart des essais de ce type) était suffisant pour montrer une différence intergroupe de 18 % versus tiotropium seul, de la proportion de patients avec au moins une exacerbation au cours de l'année de suivi. Il existait une différence en faveur de la trithérapie versus tiotropium seul pour plusieurs critères secondaires : qualité de vie, VEMS, hospitalisations pour exacerbation. L'analyse ne testait pas statistiquement les différences entre tri- et bithérapie. L'essai GLISTEN a étudié l'ajout du glycopyrronium à un traitement associant salmétérol et propionate de fluticasone avec une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction du recours aux traitements de secours. La durée de cette étude (12 semaines) n'était pas suffisante pour évaluer l'impact sur les exacerbations [77]. Des résultats similaires ont été observés pour l'ajout d'umécldinium à l'association salmétérol-fluticasone, avec un gain de qualité de vie inférieur au seuil de pertinence clinique [78].

Facteurs prédictifs de réponse aux traitements

Un défi important est l'identification de facteurs prédictifs d'une réponse aux différentes classes thérapeutiques disponibles.

Le nombre d'éosinophiles dans les expectorations (qui n'est toutefois pas disponible en pratique courante) [79] ou l'éosinophilie sanguine pourraient permettre d'évaluer le risque de survenue d'exacerbations de BPCO [80] et la réponse aux corticoïdes oraux [81]. Les analyses post-hoc récentes de plusieurs essais randomisés suggèrent que le taux d'éosinophiles sanguins pourrait aider à sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de l'adjonction de CSI [82–84]. Cependant, dans l'étude « FLAME » (d'où étaient exclus les malades ayant un taux d'éosinophiles circulants $> 600/\text{mm}^3$), les taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion n'avaient pas d'influence sur les effets respectifs des traitements sur les taux annuels d'exacerbations modérées à sévères [35]. Globalement, les données sont encore insuffisantes pour juger de l'intérêt des taux des éosinophiles sanguins pour orienter la prise en charge médicamenteuse à l'échelle individuelle.

Autres traitements

Macrolides et autres antibiotiques

Une méta-analyse ancienne concluait à l'absence de bénéfice d'une antibioprofylaxie [85]. Cette conclusion est

confirmée par l'analyse en intention de traiter d'une étude plus récente sur des antibiothérapies régulières par moxifloxacin, ne montrant pas de diminution significative du nombre d'exacerbations [86]. Dans ce travail, il existait un bénéfice à cette stratégie chez les patients dont l'expectoration était purulente à l'entrée dans l'étude, selon une analyse post hoc. Ce résultat demande à être confirmé dans des études prospectives dédiées.

L'administration au long cours d'azithromycine à la dose de 250 mg/j a montré un effet préventif de la survenue d'exacerbations chez des patients exacerbateurs et/ou atteints de BPCO très sévères (oxygénothérapie de longue durée, historique d'hospitalisations pour exacerbation) [87]. De même, chez des patients présentant au moins 3 exacerbations/an malgré une trithérapie (LABA + LAMA + CSI), l'azithromycine permet une réduction du risque d'exacerbation sur 3 ans [88] et un allongement du délai jusqu'à la première exacerbation. Toutefois, un risque de baisse d'acuité auditive a été décrit et nous manquons d'étude pour évaluer les effets indésirables à long terme (notamment en termes de résistance bactérienne) [87].

Inhibiteurs de phosphodiesterase 4

Les patients présentant des exacerbations fréquentes, une symptomatologie de bronchite chronique et une obstruction sévère pourraient bénéficier d'un traitement par inhibiteur de phosphodiesterase 4 (IPDE4), le roflumilast, avec une diminution du nombre d'exacerbations sévères [89], une diminution de la fréquence annuelle d'exacerbations sur un an de suivi [90,91]. À noter qu'il existe des effets indésirables fréquents (principalement digestifs) et que ce produit n'est pas disponible en France, faute de remboursement.

Statines

Les statines n'ont démontré aucun bénéfice sur le taux ou le nombre d'exacerbations de BPCO dans un essai randomisé chez des patients sans indication métabolique ou cardiovasculaire [92]. En cas d'indication de ce type, des études observationnelles avaient antérieurement suggéré un bénéfice en termes d'exacerbations et de mortalité respiratoire [93].

Les statines doivent donc être utilisées chez les patients atteints de BPCO selon les mêmes indications qu'en l'absence de BPCO.

Bêtabloquants

Des études observationnelles suggèrent une réduction de la survenue d'exacerbations chez les patients atteints de BPCO recevant un traitement bêtabloquant pour motif cardiovasculaire (risque relatif [RR]=0,78, $p=0,012$), mais aucune étude randomisée dédiée à cette question n'a été effectuée [94,95]. Le mécanisme de cet effet éventuel n'est pas connu.

Les bêtabloquants (toujours cardio-sélectifs) doivent donc être utilisés chez les patients atteints de BPCO selon les mêmes indications qu'en l'absence de BPCO.

De plus, il paraît raisonnable de proposer une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) après prescription obtenue de la posologie recommandée de β -bloquants ou en cas d'aggravation des symptômes respiratoires.

Autres

L'intérêt des traitements mucomodificateurs est controversé et les bénéfices sur les symptômes sont faibles voire absents [96,97].

Un traitement par agent mucomodificateur antioxydant (N-acétyl-cystéine à forte dose) a permis une réduction du risque d'exacerbations chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère, dont la moitié environ était déjà traitée par CSI et/ou bronchodilatateurs de longue durée d'action (RR=0,78, IC 95 % : 0,67–0,9, $p=0,0011$) [98]. Cette étude était effectuée dans des centres situés exclusivement en Asie, rendant difficile l'extrapolation à d'autres populations.

Il n'existe aucun élément clinique nouveau concernant l'utilisation de la théophylline dont la prescription n'est pas recommandée dans le cas général (effet bronchodilatateur controversé et faible index thérapeutique). La recommandation 2010 de la SPLF sur ce sujet reste donc en vigueur : « chez certains patients dont la dyspnée n'est pas suffisamment soulagée par le traitement de fond par bronchodilatateurs inhalés (bêta-2 agonistes ou anticholinergiques), l'ajout de théophylline peut être proposé malgré une marge thérapeutique étroite justifiant une surveillance régulière de la théophyllinémie ». Une étude sur un an de l'effet biologique in vivo de l'ajout de théophylline à une corticothérapie inhalée chez des patients atteints de BPCO n'a pas montré d'augmentation de l'effet anti-inflammatoire de cette dernière par la théophylline, mesuré par des marqueurs sanguins et de l'expectoration [99].

Traitement pharmacologique de la dyspnée réfractaire dans la BPCO

La dyspnée réfractaire (définie comme une dyspnée chronique persistant plus de 3 mois, survenant au repos ou au moindre effort, et ce malgré un traitement optimal de la pathologie sous-jacente) est fréquente dans la BPCO, touchant jusqu'à 30 % des patients [100]. Son soulagement constitue donc un enjeu fondamental dans la prise en charge de ces patients.

Parmi l'arsenal thérapeutique, seuls les morphiniques, administrés par voie systémique, présentent une efficacité incontestée [101,102]. Toutefois, la prescription d'opioïdes pour la prise en charge thérapeutique de la dyspnée reste marginale si on exclut la situation de fin de vie. À cela, deux principales raisons infondées : une crainte des effets secondaires, au premier plan desquels la dépression respiratoire et une absence de schéma thérapeutique bien établi. Les effets secondaires et l'efficacité à long terme des morphiniques prescrits selon un schéma thérapeutique précis ont été étudiés chez des patients atteints de BPCO (54 %), de cancer (29 %) et de pneumopathies interstitielles chroniques (12 %) souffrant de dyspnée réfractaire [103]. Les morphiniques à libération prolongée étaient prescrits une fois par jour à la dose de 10 mg. Cette dose était augmentée de 10 mg par semaine en l'absence d'effet secondaire et d'efficacité évalués après 7 jours de traitement, jusqu'à une dose maximale quotidienne de 30 mg. Soixante-trois pour cent des patients rapportaient un bénéfice significatif de la morphine (attesté par une réduction de plus de 10 % de la dyspnée de repos cotée sur une échelle visuelle analogique)

avec une dose moyenne efficace à 14 mg/j. Seuls 10 % des patients ne répondaient pas à la dose maximale de 30 mg/j, probablement pour des raisons génotypiques [104]. Les principaux effets secondaires étaient d'ordre digestif (constipation [10 %], nausée-vomissements [10 %]) ou neurologique (sommolence [10 %], confusion [4 %]), sans que l'un d'entre eux n'ait nécessité d'hospitalisation. Aucune dépression respiratoire n'était constatée, y compris chez des patients en insuffisance respiratoire terminale [105].

Le furosémide administré par voie inhalée pourrait constituer une option thérapeutique [106,107]. Les effets du furosémide sur la dyspnée d'exercice des BPCO sont également démontrés mais les réponses restent très hétérogènes d'un patient à l'autre sans qu'aucun facteur de non-réponse n'ait été identifié [108].

En résumé, le traitement de la dyspnée réfractaire est indispensable au même titre que celui de la douleur. À ce jour, seuls les opioïdes à faibles doses ont démontré leur efficacité et sont dénués d'effet secondaire majeur [109].

Proposition de stratégie thérapeutique

BPCO sans élément pouvant faire évoquer un asthme

L'hétérogénéité des patients atteints de BPCO est mal reflétée par le degré de sévérité de l'obstruction bronchique

(VEMS). Les nouvelles propositions du comité GOLD, tenant compte non seulement du VEMS mais aussi des symptômes (dyspnée ou qualité de vie) et des exacerbations [1,110], permettent d'introduire d'autres éléments d'appréciation importants mais sont l'objet de débats et n'ont pas été adoptées par la SPLF (voir plus haut) [111].

Partant de ce constat et de l'évaluation des études parues dans des revues internationales jusqu'au 20 mai 2016, nous proposons un algorithme thérapeutique (Fig. 1, Tableau 2).

Chez tous les patients, dès le diagnostic posé par une évaluation fonctionnelle respiratoire (confirmation du trouble ventilatoire obstructif : VEMS/CV < 70 %), l'activité physique est encouragée et une aide au sevrage tabagique est préconisée. Une évaluation clinique régulière de la dyspnée, du nombre et de la sévérité des exacerbations, de la qualité de vie et de la limitation d'activité doit être réalisée. En cas de dyspnée, de limitation d'activité et/ou d'altération de la qualité de vie malgré le traitement bronchodilatateur, une réhabilitation respiratoire incluant un réentraînement à l'exercice et une éducation thérapeutique est recommandée. Les comorbidités doivent être recherchées systématiquement et, quand un traitement est prescrit, il est indispensable de s'assurer de l'observance et de la technique de prise. Enfin, une évaluation fonctionnelle respiratoire doit être réalisée après chaque modification thérapeutique ou en cas d'aggravation.

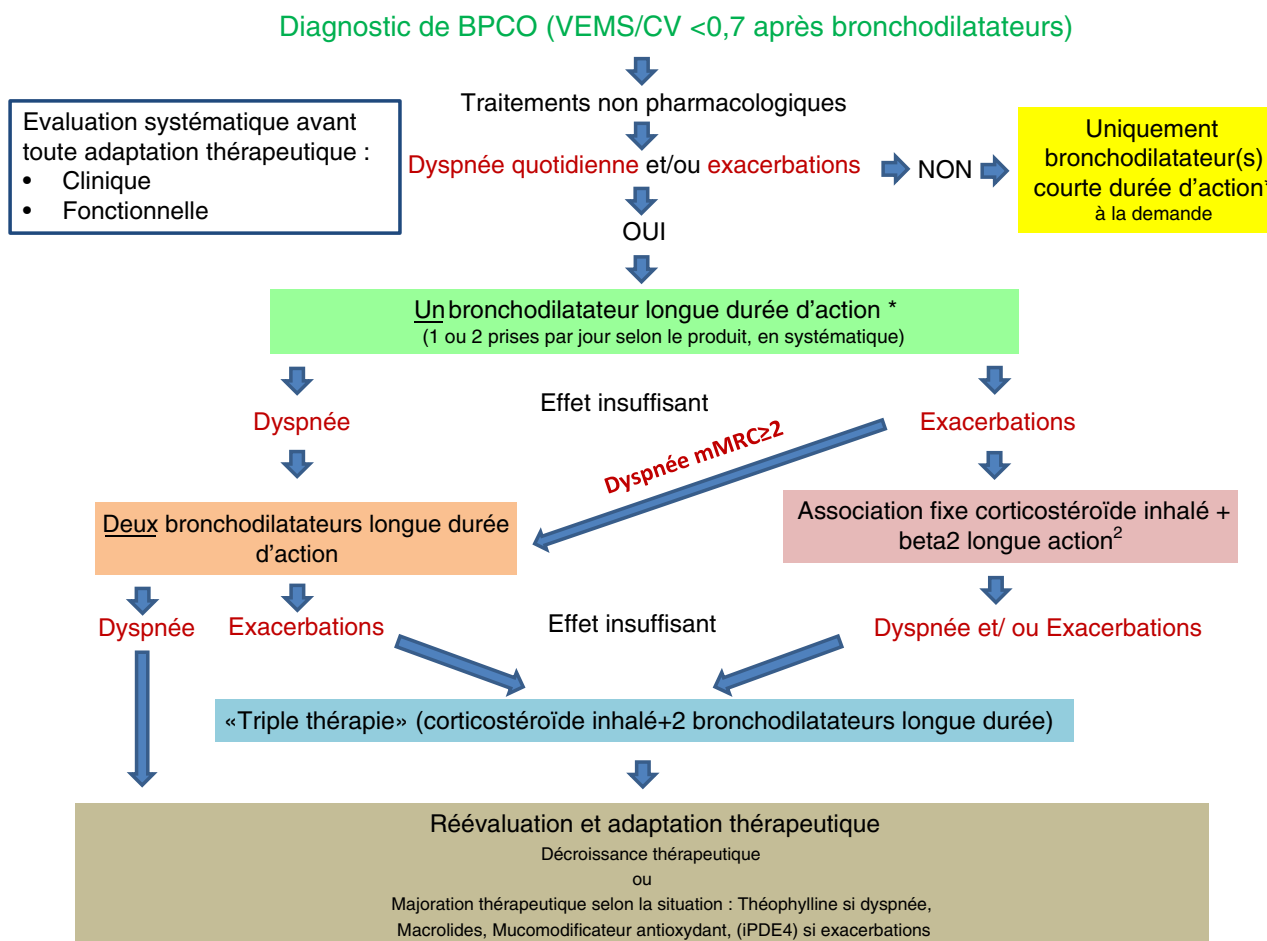


Figure 1. Proposition d'algorithme de prise en charge thérapeutique dans la BPCO.

Tableau 2 Points essentiels de la prise en charge d'un patient atteint de BPCO.

Diagnostic de la BPCO	Le diagnostic doit être confirmé par spirométrie, avec mise en évidence d'un VEMS/CV < 0,70 après bronchodilatateur
Dans tous les cas	Aide au sevrage tabagique Vaccinations Conseil d'activité physique Équilibre diététique Réhabilitation si dyspnée/handicap persistant Bronchodilatateur(s) courte durée d'action à la demande en cas de symptômes (dyspnée) Tenir compte des capacités du patient dans le choix du dispositif d'inhalation Réévaluer (clinique et fonction respiratoire) 1–3 mois après chaque changement puis tous les 3–12 mois EFR annuelle au minimum
Si asthme associé	Voir recommandations asthme
Effet insuffisant = persistance sous traitement de maintenance d'une dyspnée/handicap et/ou d'exacerbations	Vérifier : diagnostic différentiel ; sevrage tabagique ; fonction respiratoire ; observance/technique de prise ; éducation thérapeutique/réhabilitation ; comorbidités
Si prescription d'une association fixe corticostéroïde inhalé + bêta-2 longue action	Tenir compte autant que possible des indications d'AMM concernant le seuil de VEMS, exprimé en % de la valeur prédite < 50 % pour béclo-métasone + formotérol < 60 % pré-bronchodilatateur pour fluticasone propionate + salmétéro < 70 % post-bronchodilatateur pour fluticasone furoate + vilantérol et budésonide + formotérol
Signification du terme « exacerbations » dans la figure	Seuil (arbitraire) : 2/an ou une avec hospitalisation

En première intention

Lorsque les symptômes (dyspnée) sont épisodiques et peu intenses, le traitement se limite aux bronchodilatateurs de courte durée d'action inhalés à la demande.

Concernant les traitements bronchodilatateurs de longue durée d'action, l'arbre décisionnel propose de débiter plutôt la prise en charge par une monothérapie plutôt qu'une association de bronchodilatateurs. Ce choix repose sur l'incertitude quant à la balance bénéfico-risque-coût d'une double bronchodilatation d'emblée, en raison notamment :

- de l'absence de large étude de sécurité sur le long terme de l'association d'un LABA et d'un LAMA chez des patients à fort risque cardiovasculaire ;
- de l'amplitude modeste de l'effet supplémentaire de l'association d'un LABA et un LAMA par rapport à l'un des deux seul et ;
- du coût plus élevé de deux bronchodilatateurs (en association libre ou fixe) longue durée d'action par rapport à un seul.

La même réflexion bénéfico-risque-coût conduit à ne pas proposer de débiter la prise en charge par une association LABA + CSI, compte-tenu notamment des effets secondaires avérés et potentiels des CSI. Ceci correspond aux indications d'AMM des associations LABA + CSI, indiquées « après traitement bronchodilatateur régulier ».

En résumé, l'analyse de la littérature ne met en évidence aucun argument justifiant une bithérapie (ou a fortiori une

trithérapie) d'emblée dans le cas général. Chez un patient atteint de BPCO et symptomatique dans sa vie quotidienne, le traitement de première ligne doit être dans le cas général une monothérapie par LABA ou LAMA, en privilégiant les LAMA en cas d'exacerbations en raison :

- de la possibilité d'une supériorité sur ce critère, en tout cas en comparaison aux « anciens » LABA et ;
- d'un nombre plus important d'études montrant un effet des LAMA sur le risque d'exacerbations, en comparaison aux LABA plus récents.

Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire est préconisée un à trois mois après toute modification thérapeutique et en cas d'aggravation clinique (cf. Recommandations de la SPLF sur les EFR dans la BPCO).

En deuxième intention

En cas de symptômes persistants malgré un traitement bien conduit, et après avoir éliminé une autre cause d'efficacité thérapeutique insuffisante (diagnostic différentiel ou associé, mauvaise observance, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation incorrecte) et vérifié la mise en œuvre d'une aide au sevrage tabagique, une évaluation fonctionnelle respiratoire est recommandée puis une bithérapie peut être proposée. Chez les patients présentant comme symptôme principal une dyspnée, l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA + LAMA) est proposée [112]. Les CSI en association fixe avec les LABA sont surtout utiles pour diminuer le nombre d'exacerbations. Chez les malades présentant des

exacerbations, il donc est proposé de recourir à ces associations ou, en cas de dyspnée associée ($mMRC \geq 2$), à l'association LABA+LAMA, alors particulièrement appropriée. Les associations fixes pourraient offrir une meilleure observance que les associations libres (qu'il s'agisse des associations LABA+LAMA ou CSI+LABA), même si ce bénéfice éventuel reste à démontrer.

ACOS

Les définitions du terme ACOS sont diverses mais correspondent à une réalité rencontrée régulièrement en pratique clinique : l'existence de patients ayant à la fois des caractéristiques de BPCO (obstruction bronchique incomplètement réversible et exposition à des toxiques inhalés, principalement le tabac) et d'asthme (antécédents, atopie, forte réversibilité $\geq 12\%$ et ≥ 400 mL du VEMS, importante variabilité des symptômes...) [113]. Des propositions de critères diagnostiques ont été émises par la Société espagnole de pneumologie [114] et par le rapprochement des comités GOLD et GINA (GINA 2014). Beaucoup de discussions persistent toutefois autour de cette nouvelle entité, ce d'autant que la réversibilité est une caractéristique qui n'est pas stable dans le temps [115]. Les différentes définitions proposées doivent être testées prospectivement avant de pouvoir être recommandées, la proportion de sujets « ACOS » au sein des cohortes d'asthmatiques ou de BPCO pouvant varier de 5 à 50 % selon la définition choisie.

Les conséquences thérapeutiques sont potentiellement d'importance, une composante d'asthme justifiant le recours à une corticothérapie inhalée en évitant le recours isolé à des bronchodilatateurs.

Toutefois, il n'existe pas actuellement de recommandations fondées sur les preuves pour la prise en charge de tels patients. En effet, les asthmatiques fumeurs et les BPCO avec des antécédents d'asthme ou une réversibilité significative sont par nature exclus des grands essais thérapeutiques publiés jusqu'à ce jour. Les données disponibles sont donc avant tout rétrospectives et doivent être complétées.

Il pourrait exister un bénéfice sur la survie avec l'association LABA+CSI versus LABA seul chez les patients présentant un diagnostic concomitant d'asthme et de BPCO, mais les données sont de nature observationnelle et, malgré les efforts des auteurs, possiblement sujettes à des biais [116].

En attendant les données qu'apporteront les études de cohortes et les essais randomisés en cours, il convient avant tout de prescrire une corticothérapie inhalée chez les malades réunissant plusieurs critères diagnostiques d'asthme, en association à un bronchodilatateur de longue durée d'action (ou deux, si un ne suffit pas) dès lors qu'il existe une dyspnée d'exercice dans les activités de la vie quotidienne. Une association CSI+LABA est l'option la plus simple au départ.

Questions en suspens

De nombreuses questions restent en suspens, principalement en rapport avec les meilleures modalités d'individualisation de la prise en charge. En effet, il reste difficile d'identifier des typologies de patients

correspondant à des indications thérapeutiques spécifiques, sur la base des critères d'inclusion dans les études. De plus, certains groupes de patients ont été peu étudiés, par exemple ceux avec trouble ventilatoire modéré et exacerbations fréquentes.

En conséquence, il faut identifier des facteurs prédictifs de réponse plus précis pour mieux cibler les traitements administrés au long cours. Plusieurs marqueurs ont été évalués et certains semblent encourageants comme le nombre d'éosinophiles dans les expectorations [79] ou dans le sang périphérique [80,81,83], mais leur intérêt demande à être validé prospectivement.

Conclusion

Chez les patients atteints de BPCO, la première mesure à mettre en place est le sevrage tabagique. Une activité physique régulière est systématiquement recommandée et la réhabilitation respiratoire fortement encouragée dès lors qu'il persiste un handicap dans la vie quotidienne malgré le traitement bronchodilatateur. Par ailleurs, le nombre de molécules et de dispositifs disponibles pour le traitement pharmacologique de la BPCO est en plein essor. En plus des traitements par LABA, LAMA et CSI+LABA en associations fixes, il existe désormais des bêta-2-agonistes de très longue durée d'action et des associations fixes combinant LABA+LAMA en une prise quotidienne. De manière générale, toutes les associations de traitement de maintenance (LABA+LAMA, CSI+LABA, LABA+LAMA+CSI) doivent être réservées à la seconde ligne de traitement, après échec d'un traitement bronchodilatateur longue durée en monothérapie bien conduit (éducation à la technique de prise du traitement et à sa prise régulière). Dans tous les cas, une évaluation clinique et fonctionnelle respiratoire est préconisée un à trois mois après toute modification thérapeutique ou en cas d'aggravation.

La réflexion guidant les choix thérapeutiques ne doit pas se limiter aux données d'efficacité apportées par les essais thérapeutiques qui restent indispensables : elle doit se baser sur l'équilibre bénéfices-risques, intégrant aussi les données d'études observationnelles « en vraie vie » bien conduites.

Déclaration de liens d'intérêts

Maeva Zysman : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AGEvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis.

François Chabot : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Actelion, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, des industriels Air Liquide, Bréas, Covidien, Fischer & Paykel, Philips, Respirationics, Resmed, Weinmann et d'un prestataire de service (AGEvie).

Philippe Devillier : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Almirall, ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CLL Pharma, GlaxoSmithKline, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana, Sandoz, Stallergènes, Takeda, TEVA et Top-Pharm.

Bruno Housset : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

Capucine Morelot Panzini : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim, Novartis, Pierre Fabre, Astra-Zeneca, Chiesi, Resmed, Philips Respironics et des prestataires à domicile Homeperf et ADEP.

Nicolas Roche : Au cours des 5 dernières années, honoraires et financements pour participation à des congrès, communications, actions de formation médicale continue, travaux de recherche en tant qu'investigateur ou coordinateur, conseil, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires 3M, Almirall/AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, MSD, Mundipharma, MEDA, Novartis, Nycomed/Altana/Takeda, Pfizer, Sandoz, Sanofi, TEVA, Zambon. Financements de travaux de recherche de la part des laboratoires Boehringer Ingelheim, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer.

Annexe 1.

Ce texte a été soumis à un groupe de relecture constitué des pneumologues et médecin généraliste suivants : A. Bourdin, P.R. Burgel, A. Chaouat, T. Chinet, J.C. Dalphin, B. Delclaux, R. Escamilla, G. Huchon, G. Jebrak, R. Kessler, F. Le Guillou, A. Lorenzo, F. Measure, H. Pegliasco, T. Perez, D. Piperno, C. Raheison, T. Similowski, B. Stach.

References

- [1] GOLD. <http://goldcopd.com>.
- [2] Roche N. Position de la Société de pneumologie de langue française vis-à-vis de la version 2011 des recommandations GOLD. *Rev Mal Respir* 2012;29:637–9.
- [3] Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416–69.
- [4] Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:250–5.
- [5] Decramer M, Rossi A, Lawrence D, et al. Indacaterol therapy in patients with COPD not receiving other maintenance treatment. *Respir Med* 2012;106:1706–14.

- [6] Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273–9.
- [7] Decramer ML, Rossi A, Lawrence D, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:524–33.
- [8] Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:629–45.
- [9] McGarvey L, et Niewoehner D, Magder S, et al. One-year safety of olodaterol once daily via Respimat(R) in patients with GOLD 2-4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD* 2015;12:484–93.
- [10] Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:697–714.
- [11] Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
- [12] Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010;36:65–73.
- [13] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093–103.
- [14] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19–26.
- [15] Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106–14.
- [16] Trivedi R, Richard N, Mehta R, et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2014;43:72–81.
- [17] Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830–6.
- [18] Zou Y, Xiao J, Yang DH, et al. Efficacy and safety of an aclidinium bromide treatment for 12 weeks or longer in patients with moderate-to-severe COPD: a meta-analysis. *COPD* 2016;13:499–508.
- [19] Beier J, Kirsten AM, Mroz R, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013;10:511–22.
- [20] Verhamme KM, Afonso A, Romio S, et al. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42:606–15.
- [21] Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491–501.
- [22] 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* 2006;129:509–17.
- [23] Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484–94.
- [24] Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual

- bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199–209.
- [25] Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599–609.
- [26] Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538–46.
- [27] Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:472–86.
- [28] Kalberg C, O'Dell D, Galkin D, et al. Dual bronchodilator therapy with umeclidinium/vilanterol versus tiotropium plus indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Drugs R D* 2016;16:217–27.
- [29] D'Urzo AD, Rennard S, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014;15:123.
- [30] Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015;45:969–79.
- [31] Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181–96.
- [32] Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:89–104.
- [33] Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008989.
- [34] Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting beta-agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15–25.
- [35] Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222–34.
- [36] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- [37] Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407–16.
- [38] 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* 1999;340:1948–53.
- [39] Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819–23.
- [40] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–303.
- [41] 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* 2003;361:449–56.
- [42] 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* 2002;113:59–65.
- [43] Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:842–6.
- [44] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–38.
- [45] Spencer S, Evans DJ, Karner C, et al. Inhaled corticosteroids versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD007033.
- [46] Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:210–23.
- [47] Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817–26.
- [48] Lee CH, Kim K, Hyun MK, et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105–13.
- [49] Dong YH, Chang CH, Lin Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:1286–97.
- [50] Pauwels RA, Lofdahl CG, Pride NB, et al. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992;5:1254–61.
- [51] Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: results from Lung Health Study II. *Chest* 2004;126:1123–33.
- [52] Price D, Yawn B, Brusselle G, et al. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013;22:92–100.
- [53] Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001–6.
- [54] Suissa S, Baltzan M, Kremer R, et al. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83–8.
- [55] 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;66:699–708.
- [56] Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8–14.
- [57] Miller DP, Watkins SE, Sampson T, et al. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:467–76.
- [58] Crim C, Calverley PM, Anderson A, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009;34:641–7.
- [59] Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011;139:505–12.
- [60] Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with

- vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:27–34.
- [61] Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256–62.
- [62] 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.
- [63] van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358–63.
- [64] Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999;93:161–6.
- [65] Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285–94.
- [66] Wouters EFM, Postma DS, Hop WCJ, 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* 2005;60:480–7.
- [67] Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD - a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011;12:107.
- [68] Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015;45:525–37.
- [69] Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- [70] Lemarie E, Valeyre D, Housset B. De nouvelles recommandations pour la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2010;27:520–1.
- [71] Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51–60.
- [72] Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat(R) is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler((R)) (ENERGITO((R)) study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:193–205.
- [73] Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1015–26.
- [74] 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* 2009;180:741–50.
- [75] Lee SD, Xie CM, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: a randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology* 2016;21:119–27.
- [76] 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* 2007;146:545–55.
- [77] Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:519–27.
- [78] Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and safety of umecclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. *COPD* 2016;13:1–10.
- [79] Brightling CE, Monterior W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480–5.
- [80] Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662–71.
- [81] Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014;44:789–91.
- [82] Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:435–42.
- [83] Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523–5.
- [84] Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting beta-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118–25.
- [85] Staykova T, Black PN, Chacko EE, et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD004105.
- [86] Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11:10.
- [87] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
- [88] Uzun S, Diamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361–8.
- [89] Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting beta2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011;38:553–60.
- [90] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast—the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
- [91] Luo J, Wang K, Liu D, et al. Can roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, improve clinical outcomes in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease? A meta-analysis. *Respir Res* 2016;17:18.
- [92] Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201–10.
- [93] Janda S, Park K, FitzGerald JM, et al. Statins in COPD: a systematic review. *Chest* 2009;136:734–43.
- [94] Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, et al. Beta-blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016;71:8–14.
- [95] Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e113048.

- [96] 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;63:174–80.
- [97] Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, et al. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618–20.
- [98] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:187–94.
- [99] Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest* 2016;150:123–30.
- [100] Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799–805.
- [101] Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease: practical guidance from the American college of chest physicians consensus statement. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:160–6.
- [102] Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939–44.
- [103] Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:388–99.
- [104] Currow DC, Quinn S, Ekstrom M, et al. Can variability in the effect of opioids on refractory breathlessness be explained by genetic factors? *BMJ Open* 2015;5:e006818.
- [105] Ekstrom MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ* 2014;349:g7617.
- [106] Nishino T, Ide T, Sudo T, et al. Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1963–7.
- [107] Moosavi SH, Binks AP, Lansing RW, et al. Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;156:1–8.
- [108] Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V, et al. Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD. *Thorax* 2008;63:606–13.
- [109] Currow DC, Abernethy AP, Ko DN. The active identification and management of chronic refractory breathlessness is a human right. *Thorax* 2014;69:393–4.
- [110] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease; 2011 <http://goldcopd.com>.
- [111] Zysman M, Patout M, Miravittles M, et al. La BPCO et la perception du nouveau document GOLD en Europe. *Rev Mal Respir* 2014;31:499–510.
- [112] Agusti A, Fabbri LM. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir Med* 2014;2:869–71.
- [113] Guidelines Asthma, COPD, and Asthma-COPD overlap syndrome global initiative for chronic obstructive lung disease [Internet]. Disponible à l'adresse : <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>.
- [114] Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013;22:117–21.
- [115] Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:701–8.
- [116] Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114–21.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ERRATUM

Erratum to ‘‘Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de pneumologie de langue française’’ [Rev. Mal. Respir. 33 (2016) 911–936]



Erratum à « Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de pneumologie de langue française » [Rev. Mal. Respir. 33 (2016) 911–936]

**M. Zysman^a, F. Chabot^a, P. Devillier^b, B. Housset^c,
C. Morelot-Panzini^d, N. Roche^{e,*}, pour la Société de
pneumologie de langue française (SPLF)**

^a EA Ingres, département de pneumologie, université de Lorraine, CHU de Nancy, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b UPRES EA 220, département des maladies des voies respiratoires, hôpital Foch, université Versailles-Saint-Quentin, 92150 Suresnes, France

^c UMR S955, service de pneumologie, UPEC, université Paris-Est, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

^d UMRS 1158, Inserm, service de pneumologie et réanimation médicale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, université Pierre-et-Marie-Curie, 75013 Paris, France

^e EA2511, service de pneumologie, hôpital Cochin, AP-HP, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 75014 Paris, France

Available online 23 February 2017

DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.10.004>.

* Corresponding author.

E-mail address: nicolas.roche@aphp.fr (N. Roche).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2017.01.005>
0761-8425/

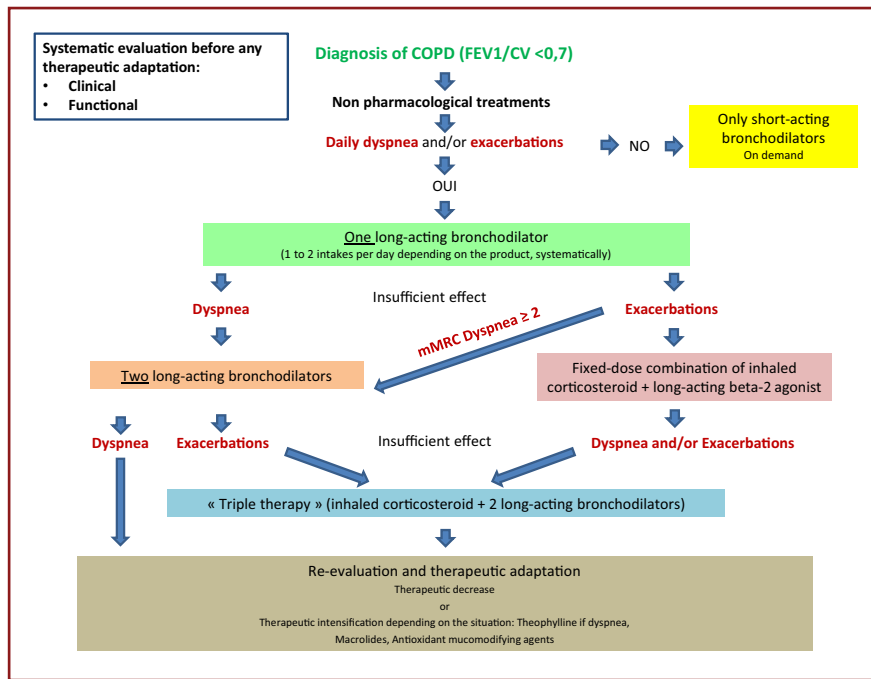


Figure 1. (corrected version reproduced below). The figure misses the legend corresponding to the * (green box): “long-acting antimuscarinic agent (to be preferred if exacerbations) or long acting beta-2 agonist”. The sign² should be suppressed from the pink box. P 915: the first sentence of the second paragraph entitled “Efficacy as a dual therapy: ICS and LABA” should read “More recently, the association of fluticasone furoate and a LABA (vilanterol) led to a 30% reduction in the rate of moderate-to-severe exacerbations compared to the LABA alone in patients reporting an exacerbation within the year before inclusion, with a post-bronchodilator FEV1 < 70% of the predicted value [46]”.

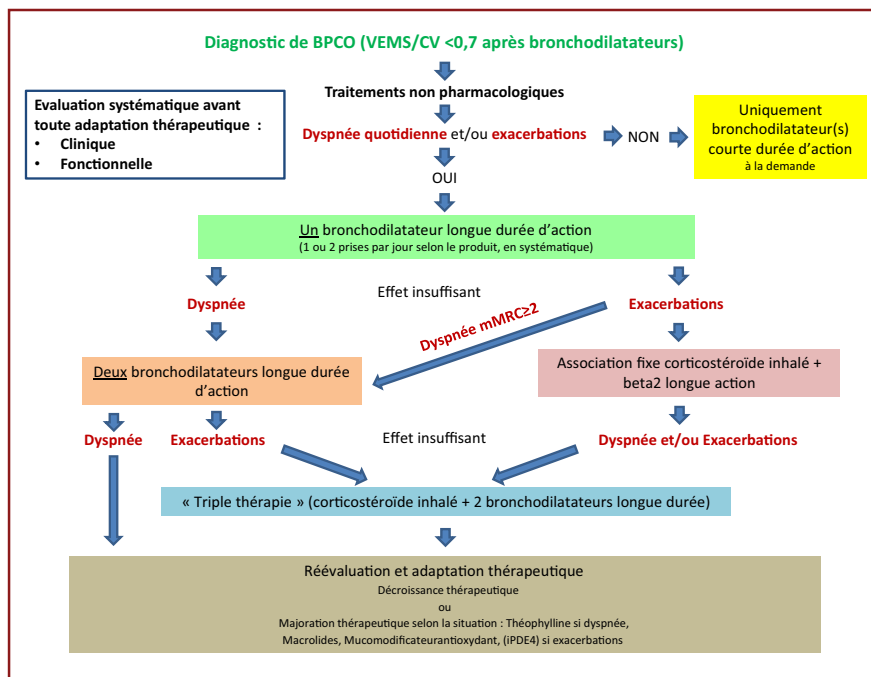


Figure 1. (version corrigée ci-dessous). Il manque à la figure la légende du signe * (encadré vert) : « anticholinergique de longue durée d'action (préférable en cas d'exacerbations) ou bêta-2 agoniste de longue durée d'action ». Le signe² doit être retiré de l'encadré rose. P 926 : la première phrase du dernier paragraphe de la 1^{re} colonne doit être corrigée ainsi : « Plus récemment, l'association de furoate de fluticasone à un LABA (vilantérol), chez des patients rapportant une exacerbation dans l'année précédant l'inclusion avec un VEMS post-bronchodilatateur < 70 % de la valeur prédite, a permis une réduction de 30 % de la fréquence des exacerbations modérées à sévères par rapport au LABA seul [46] ».



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE DU PARCOURS DE SOINS

Bronchopneumopathie chronique obstructive



Juin 2014

Guide téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce guide a fait l'objet d'une actualisation en juin 2014 concernant l'élaboration d'un [plan personnalisé de santé chez la personne âgée de plus de 75 ans à risque de perte d'autonomie.](#)

Sommaire

Abréviations	5
Introduction	6
Prise en charge d'un patient ayant une BPCO	8
1. Diagnostic et bilan initial	8
1.1 Penser à la BPCO	8
1.2 Faire le diagnostic	8
1.3 Éliminer les autres diagnostics	9
1.4 Compléter l'évaluation initiale	9
1.5 Demander l'avis du pneumologue dans les situations suivantes	9
1.6 Impliquer le patient dans sa prise en charge	10
2. Prise en charge thérapeutique d'un patient ayant une BPCO à l'état stable	12
2.1 Objectifs	12
2.2 Prise en charge thérapeutique globale selon les stades de sévérité	12
2.3 L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie	14
2.4 Identifier et traiter les autres facteurs de risque	15
2.5 Vacciner le patient	15
2.6 Traitements pharmacologiques	15
2.7 Réhabilitation respiratoire	17
2.8 Les autres traitements des malades très sévères (stade IV) relèvent de la compétence du pneumologue	19
2.9 Impliquer le patient dans sa prise en charge	19
3. Suivi en dehors des complications	21
3.1 Objectifs	21
3.2 Contenu et rythme de la surveillance	21
Suivi minimal des patients selon le stade de gravité en dehors des exacerbations	22
3.3 Rôle des professionnels dans le suivi	23
3.4 Impliquer le patient dans sa prise en charge	24
4. Prise en charge des complications en ambulatoire	25
4.1 Exacerbations	25
4.2 Comorbidités	27
Tableau 2. Comorbidités chez le patient ayant une BPCO	27
5. Soins palliatifs et préparation à la fin de vie	28

Annexe 1. BPCO d'origine professionnelle : principaux métiers concernés	29
Annexe 2. Explorations fonctionnelles respiratoires	30
Annexe 3. Diagnostic différentiel asthme et BPCO	32
Annexe 4. Gravité de la BPCO	33
Annexe 5. Prise en charge du tabagisme	34
Annexe 6. Traitement pharmacologique de la BPCO	37
Annexe 7. Réhabilitation respiratoire	40
Annexe 8. État nutritionnel	47
Annexe 9. Éducation thérapeutique	48
Annexe 10. Autres traitements des malades très sévères (stade IV) et/ou insuffisants respiratoires chroniques graves	50
Annexe 11. Prise en charge des exacerbations	54
Annexe 12. Liste des participants	59
Annexe 13. Références	61

Abréviations

ALD	Affection de longue durée
ACA	Anticholinergique de courte durée d'action
ALA	Anticholinergique de longue durée d'action
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
BC	<i>British Columbia</i>
BCA	Bronchodilatateur de courte durée d'action
BLA	Bronchodilatateur de longue durée d'action
BODE	<i>Body mass index, airflow Obstruction, functional Dyspnoea, Exercise capacity</i>
β-2CA	bêta 2 mimétique de courte durée d'action
β-2LA	bêta 2 mimétique de longue durée d'action
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CA	Courte durée d'action
CSI	Corticostéroïde inhalé
CVF	Capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
ECBC	Examen cyto bactériologique des crachats
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
ETP	Éducation thérapeutique du patient
EFX	Epreuve fonctionnelle d'exercice
F3R	Fédération des réseaux de réhabilitation respiratoire
FFAAIR	Fédération française des associations et amicales d'insuffisants respiratoires
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAD	<i>Hospital Anxiety and Depression</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IMC	Indice de masse corporelle
IRC	Insuffisance respiratoire chronique
MG	Médecin généraliste
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MMRC	Échelle modifiée du <i>Medical Research Council</i>
MPR	Médecin de médecine physique et de réadaptation
NFS	Numération formule sanguine
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
OLD	Oxygénothérapie de longue durée
PaO ₂	Pression artérielle en oxygène
PAP	Pression artérielle pulmonaire
PPS	Plan personnalisé de santé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Réhabilitation respiratoire
RX	Radiographie
SaO ₂	Saturation artérielle en oxygène
SpO ₂	Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène
SPLF	Société de pneumologie de langue française
TDM	Tomodensitométrie
TM6	Test de marche de 6 minutes
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
VEMS	Volume expiratoire maximal à la première seconde
VI	Ventilation invasive
VNI	Ventilation non invasive

Introduction

Ce guide décrit le parcours de soins d'une personne ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

- son champ concerne toutes les formes de la BPCO, des stades léger et modéré aux stades sévères ;
- il décrit la démarche diagnostique, la prise en charge jusqu'aux soins palliatifs.

1 Données épidémiologiques

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Les données épidémiologiques sont peu nombreuses¹ : la prévalence est difficile à estimer en raison du sous-diagnostic et de la difficulté à réaliser des épreuves fonctionnelles respiratoires dans le cadre d'études épidémiologiques. Elle est estimée à 7,5 % dans une population de plus de 40 ans, l'incidence semble se stabiliser chez l'homme et augmenter chez la femme. En 2009, 40 763 personnes étaient en ALD pour bronchite chronique sans précision. En 2006, les taux bruts de mortalité par BPCO étaient de 41/100 000 chez les hommes et 17/100 000 chez les femmes âgés de 45 ans et plus.

2 Objectifs

Les objectifs de ce guide du parcours de soins sont :

- d'explicitier le processus de prise en charge d'une personne ayant une BPCO en médecine de ville et notamment en médecine générale ;
- de rendre compte dans ce processus de la multidisciplinarité de la prise en charge, ainsi que des principes et modalités de coordination et de coopération entre professionnels impliqués.

Centré sur la prise en charge usuelle d'un malade ayant une BPCO quelle qu'en soit la sévérité, il décrit l'ensemble de son parcours de soins et ne détaille pas les prises en charge hautement spécialisées qui relèvent d'un accès au plateau technique et/ou à des soins hospitaliers.

Il s'adresse avant tout aux professionnels impliqués dans la prise en charge générale s'inscrivant dans la durée : médecins généralistes, pharmaciens, infirmier(e)s, kinésithérapeutes ; il concerne également les professionnels intervenant dans des situations spécifiques : pneumologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, diététicien(ne), etc. notamment dans leurs articulations avec les professionnels précités.

¹ Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir* 2010;27(2):160-8.

3 Méthode

L'élaboration de ce guide s'appuie :

- sur des recommandations publiées depuis moins de 5 ans ([annexe 13](#)) ;
- sur les avis émis par la HAS pour ce qui concerne les médicaments, dispositifs médicaux, actes professionnels, recommandations de santé publique, complétés pour les médicaments par les AMM ;
- sur les avis des experts d'un groupe de travail et d'un groupe de lecture ([annexe 12](#)), réunissant l'ensemble des professionnels intervenant dans la prise en charge de la maladie ainsi que les représentants d'associations de patients. Après deux réunions du groupe de travail, le guide a été soumis au groupe de lecture et les avis de ce dernier ont été discutés par le groupe de travail lors d'une troisième réunion.

Par ailleurs, les propositions thérapeutiques ont fait l'objet d'une relecture par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Dans les recommandations précitées, la plupart des références relatives au traitement médicamenteux et à la réhabilitation respiratoire reposent sur un fort niveau de preuve. Concernant le diagnostic et l'évaluation initiale, l'organisation des soins et le suivi, les recommandations s'appuient habituellement sur un accord professionnel. Dans le cas où les recommandations existantes n'abordent pas la question posée (c'est le cas le plus souvent du rythme et des modalités de suivi, des modalités organisationnelles), le groupe de travail a fait des propositions qui ont été soumises au groupe de lecture, à forte majorité constitué de médecins généralistes, avant leur validation définitive par le groupe de travail ([annexe 12](#)).

Un guide ne peut pas envisager tous les cas spécifiques : toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Prise en charge d'un patient ayant une BPCO

1. Diagnostic et bilan initial

1.1 Penser à la BPCO

Les professionnels de santé doivent **penser à la BPCO** y compris chez l'adulte jeune et **poser la question des facteurs de risque²** :

- au premier rang desquels figure le tabagisme et notamment :
 - chez l'homme, plus de 20 paquets/années³,
 - chez la femme, plus de 15 paquets/années,
 - associé ou non à l'inhalation de cannabis,
 - incluant le tabagisme passif ;
- mais également une exposition professionnelle ou domestique à des toxiques ou des irritants : silice, poussières de charbon, poussières végétales et de moisissures (nécessité de demander l'avis du médecin du travail en cas de doute) ([annexe 1](#)).

Les circonstances de découverte peuvent être : le suivi d'une bronchite chronique, l'apparition d'un des symptômes de la BPCO ou une exacerbation, identifiés par le médecin ou par d'autres professionnels : pharmacien, infirmier(e), kinésithérapeute.

Le diagnostic doit être évoqué devant :

- un seul de ces signes : toux et expectoration chronique (> 2-3 mois), dyspnée persistante, progressive, apparaissant ou s'aggravant à l'exercice ou au décours d'une bronchite ;
- un adulte exposé à un facteur de risque décrit ci-dessus ;
- une diminution du débit expiratoire de pointe ou du VEMS.

1.2 Faire le diagnostic

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence du trouble ventilatoire obstructif par une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure des débits et des volumes (spirométrie) ([annexe 2](#)) : rapport VEMS/CVF < 70 % après administration d'un bronchodilatateur.

La réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires doit répondre aux critères de qualité d'exécution recommandés ([annexe 2](#)).

² Haute Autorité de Santé. *Faites le test : aurais-je une BPCO ? Auto-questionnaire dépistage BPCO. Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2014.*

³ Un paquet-année correspond à la consommation de 1 paquet de cigarettes (20 cigarettes par paquet) par jour pendant 1 an (soit 365 paquets). Par exemple un homme qui a fumé 40 paquets/années peut avoir fumé soit un paquet par jour pendant 40 ans soit 2 paquets par jour pendant 20 ans.

1.3 Éliminer les autres diagnostics

- La recherche d'un cancer, d'une anomalie cardiaque, pulmonaire ou pleurale nécessite une radiographie de thorax systématique.
- Une insuffisance cardiaque doit être évoquée devant la seule dyspnée.
- La tuberculose sera évoquée chez les terrains à risque.
- Le diagnostic différentiel avec un asthme peut être difficile ([annexe 3](#)).

1.4 Compléter l'évaluation initiale

- Évaluer la sévérité de la maladie ([annexe 4](#)) :
 - la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS : stade I à IV ;
 - l'incapacité : dyspnée ou intolérance à l'exercice à coter selon l'échelle MMRC ([annexe 4](#)) ; les gaz du sang seront réalisés en cas de dyspnée ou d'un stade obstructif III ou IV ;
 - le handicap : réduction des activités sociales en rapport avec l'altération de l'état de santé ;
 - le nombre d'exacerbations par an.
- Rechercher des complications :
 - dénutrition : poids (calcul de l'IMC) et évolution pondérale, appétit ;
 - anxiété ou dépression en lien avec la maladie.
- Rechercher des comorbidités fréquemment associées :
 - pathologies cardio-vasculaires (présentes chez 30 % des patients ayant une BPCO) : éléments cliniques, ECG, si besoin avis d'un cardiologue et/ou échographie si signes de cœur pulmonaire chronique ou si signes évocateurs d'insuffisance ventriculaire droite ;
 - en cas de doute sur une pathologie associée, une tomodensitométrie thoracique peut être indiquée ;
 - anémie (NFS) ;
 - syndrome d'apnée du sommeil.
- Demande d'admission en ALD : elle s'effectue :
 - selon les critères d'admission en vigueur⁴ (décrets n° 2011-74-75-77 du 19 janvier 2011 et n° 2011-726 du 24 juin 2011) ;
 - avec l'accord du patient.

1.5 Demander l'avis du pneumologue dans les situations suivantes

- Pour confirmer le diagnostic si nécessaire.
- En cas de suspicion de forme sévère (évaluation de la gravité par le score BODE) ([annexe 4](#)).
- Pour réaliser des examens non systématiques avant traitement, selon l'histoire de la maladie et le tableau clinique :

⁴ Sont concernées :

- les BPCO avec PaO₂ < 60 mmHg et/ ou paCO₂ > 50 mmHg à distance d'un épisode aigu ;
- les BPCO lorsque le volume expiratoire maximal seconde (VEMS), mesuré dans de bonnes conditions techniques, est inférieur à 50 % des valeurs théoriques normales.

L'exonération initiale est accordée pour une durée de 5 ans, renouvelable.

- pléthysmographie : recherche d'une distension, de lésions emphysémateuses, d'un syndrome restrictif associé ([annexe 2](#)) et si nécessaire dans le cadre de l'évaluation précédant la mise en place d'une réhabilitation respiratoire ([annexe 7](#)) ;
 - test d'exercice : test de marche de 6 minutes si dyspnée stade 3 ou 4 de l'échelle MMRC, épreuve d'exercice maximal cardiorespiratoire notamment avant indication d'une réhabilitation respiratoire ;
 - oxymétrie nocturne ;
 - dosage de l' α 1 antitrypsine si forme d'emphysème évocatrice d'un déficit ;
 - endoscopie bronchique selon les symptômes et le contexte clinique ou radiologique ;
 - enregistrement polygraphique ou polysomnographique si suspicion d'un syndrome d'apnée du sommeil associé.
- Pour prescrire :
- la réhabilitation respiratoire si nécessité d'avis sur l'indication ou pour faciliter l'orientation vers une structure de réhabilitation respiratoire ;
 - un traitement par nébulisation ;
 - l'oxygénothérapie et la ventilation non invasive.

1.6 Impliquer le patient dans sa prise en charge

L'implication du patient dans sa prise en charge sera favorisée en lui délivrant lors de toute rencontre une information adaptée et en s'accordant avec lui sur les éléments prioritaires de la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre, tout en tenant compte de ses demandes et attentes.

1.6.1 Annonce du diagnostic

L'annonce du diagnostic est différente selon le stade de la maladie. Elle est faite par le médecin généraliste ou le pneumologue qui se tiendront informés du contenu de leur communication avec le patient.

Il est important d'annoncer le diagnostic dès le stade précoce. Dans tous les cas, il faut expliquer le nom de la maladie BPCO. Il est nécessaire d'informer le patient que la maladie peut affecter d'autres organes.

Aux stades léger, modéré et sévère (I, II ou III), le sevrage tabagique, le respect d'une bonne hygiène de vie (exercice physique), le suivi et l'adhésion aux traitements sont présentés comme essentiels car pouvant limiter les conséquences fonctionnelles de la maladie.

Au stade de BPCO sévère et très sévère (stade III et IV) et/ou comportant d'autres éléments de sévérité, l'annonce par le pneumologue peut nécessiter une consultation dédiée ; à la demande du patient, elle peut être partagée avec une personne de son choix. Le médecin généraliste sera informé de cette consultation d'annonce.

1.6.2 Évaluation des besoins du patient, élaboration du plan personnalisé de santé et orientation de la prise en charge

- L'évaluation des besoins du patient porte sur :
- la persistance ou l'arrêt du tabagisme ;
 - le retentissement de la dyspnée et des autres symptômes sur les activités quotidiennes, sociales et professionnelles ;
 - ses attentes, ses motivations au changement ;

- ses capacités à modifier son mode de vie ;
- les freins à une prise en charge efficace (psychologiques, sociaux) ;

■ Les modalités de prise en charge et de suivi :

Après évaluation initiale et annonce du diagnostic, la prise en charge thérapeutique et les modalités de suivi sont définies et discutées avec le patient.

Chez une personne âgée de plus de 75 ans à risque de perte d'autonomie, un [plan personnalisé de santé \(PPS\)](#) pourra, si nécessaire, être élaboré par le médecin traitant en collaboration avec le pneumologue. Pour ce faire, le médecin traitant pourra :

- recourir à un questionnaire lui permettant d'identifier une ou plusieurs situations à problèmes pouvant relever d'un PPS (lien hypertexte vers le site Internet de la HAS),
- décider avec l'accord du patient, d'initier un [PPS](#) en cas de situation(s) à problème nécessitant l'intervention d'au moins 2 autres professionnels, sous la forme d'un plan d'action formalisé.

■ La mise en place de l'ALD au stade d'insuffisance respiratoire chronique (IRC) grave selon les critères médicaux d'admission en vigueur.

À l'issue de la consultation, des documents comportant des informations et des conseils peuvent être remis au patient.

POINTS CRITIQUES : DIAGNOSTIC ET BILAN INITIAL

1. Poser la question du tabagisme et des autres facteurs de risque (cannabis, exposition professionnelle)
2. Réaliser une spirométrie et une radiographie de thorax
3. Évaluer la sévérité et le retentissement de la maladie (pléthysmographie si nécessaire) et rechercher des comorbidités
4. Impliquer le patient dans sa prise en charge en évaluant avec lui ses besoins et en tenant compte de ses capacités

2. Prise en charge thérapeutique d'un patient ayant une BPCO à l'état stable

2.1 Objectifs

- Prévenir la progression de la maladie (arrêt du tabac ou de l'exposition aux autres facteurs de risque).
- Soulager les symptômes (toux, expectoration, dyspnée, etc.).
- Améliorer la tolérance à l'effort et l'état de santé (qualité de vie).
- Prévenir et traiter les complications et les exacerbations (surinfection, décompensation respiratoire, etc.).
- Diminuer la mortalité.

Le traitement de la BPCO comprend 2 composants complémentaires :

- la réduction ou l'arrêt des facteurs de risque (au 1^{er} rang desquels le tabagisme) ;
- le traitement symptomatique : traitement pharmacologique auquel s'ajoutent, selon le stade de la maladie, la réhabilitation respiratoire et, au stade d'IRC, l'oxygénothérapie de longue durée (OLD) et la ventilation non invasive (VNI).

L'éducation thérapeutique, partie intégrante de la réhabilitation respiratoire lorsqu'elle est réalisée, est essentielle à tous les stades de la maladie.

2.2 Prise en charge thérapeutique globale selon les stades de sévérité

Elle est décrite dans la [figure 1](#).

Les détails de chaque item sont décrits dans les paragraphes suivants et dans les annexes correspondantes.

Prise en charge thérapeutique* selon la sévérité de la BPCO

STADE I LÉGER VEMS/CV < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	STADE II MODÉRÉ VEMS/CV < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	STADE III SÉVÈRE VEMS/CV < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	STADE IV TRÈS SÉVÈRE VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique
Traitement systématique <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du tabac : évaluation du statut tabagique, des freins et de la motivation, à renouveler régulièrement, médicaments recommandés†, thérapies cognitivo-comportementales • Prévention d'une exposition respiratoire aux polluants • Vaccination antigrippale tous les ans ‡ Chez les patients insuffisants respiratoires chroniques, vaccination antipneumococcique tous les 5 ans • Information/éducation thérapeutique du patient (ETP) 			
Traitement selon les symptômes			
Bronchodilatateur de courte durée d'action (CA) si besoin : β-2 agoniste CA ou anticholinergique CA			
Bronchodilatateur de longue durée d'action (LA) § : β-2 agoniste LA ou anticholinergique LA <u>Réhabilitation respiratoire</u>			
Glucocorticostéroïdes inhalés sous forme d'association fixe si exacerbations répétées et symptômes significatifs			
Oxygénothérapie de longue durée si IRC			

* : hors exacerbations/décompensations, † : médicaments recommandés : substituts nicotiniques en 1^{re} intention, varénicline en 2^e intention, ‡ : remboursé par la Sécurité sociale chez les patients BPCO, § : si la réponse n'est pas satisfaisante, il est préférable de changer de classe plutôt que d'augmenter les doses.

NB : POUR LES FORMES INHALÉES, IL CONVIENT DE S'ASSURER À CHAQUE CONSULTATION QUE LA TECHNIQUE D'INHALATION EST CORRECTE.

2.3 L'arrêt du tabac est l'objectif prioritaire quel que soit le stade de la maladie

L'arrêt du tabac est le principal traitement susceptible d'arrêter le déclin du VEMS d'un sujet ayant une BPCO. Ces patients ont une dépendance tabagique qu'il importe de traiter ; les arrêts du tabac sont souvent suivis de rechute.

2.3.1 Objectifs

- Interrompre la progression de l'obstruction bronchique.
- Retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire.
- Prévenir et contrôler les symptômes.
- Réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations.
- Améliorer la qualité de vie.
- Améliorer la tolérance à l'effort et à l'exercice.

2.3.2 Moyens

Ils sont détaillés en [annexe 5](#).

- L'évaluation du tabagisme (quantification, dépendance, freins et motivations à l'arrêt) doit être renouvelée régulièrement.
- Des traitements peuvent être proposés : substituts nicotiques en 1^{re} intention avec adaptation de la posologie en fonction des symptômes, varénicline⁵ en 2^e intention après échec des substituts nicotiques. Pour la varénicline, le patient et l'entourage seront informés des risques explicités dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice (en particulier agressivité, troubles dépressifs, idées suicidaires) ; seuls les substituts nicotiques sont remboursés sur la base d'un forfait de 50 €, porté à 150 € pour les femmes enceintes.
- La réduction du tabagisme sous substitution nicotinique peut être une première étape vers l'arrêt, en particulier chez les fumeurs non ou peu motivés.
- Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent diminuer le taux de rechutes.
- Un accompagnement psychologique est souhaitable.
- Le pharmacien peut être en première ligne pour proposer les substituts nicotiques.
- Le médecin peut faire appel à d'autres compétences, en particulier si l'arrêt du tabac n'est pas obtenu ou si le patient rechute : centre de tabacologie⁶, psychologue, psychothérapeute, kinésithérapeute ou infirmier(e) spécialisé(e)s en tabacologie, diététicien(ne) (risque de prise de poids à l'arrêt), réseau de soins en addictologie (cannabis et/ou alcool).
- Le médecin et les autres professionnels proposeront au patient des outils existants selon ses besoins : Assurance maladie (ameli-sante.fr), appel téléphonique vers Tabac Info Service (3989), sites Web pour aider à arrêter de fumer : <http://www.tabac-info-service.fr/> tests de dépendance et de motivation.

⁵ Les substituts nicotiques et la varénicline sont prescrits en l'absence d'hypersensibilité à l'un des constituants et pour les dispositifs transdermiques de substituts nicotiques, en l'absence d'affection cutanée pouvant en gêner l'utilisation. Les mises en garde et précautions d'emploi seront vérifiées.

⁶ Liste des centres de tabacologie disponible sur <http://www.ofta-asso.fr/>

POINTS CRITIQUES : SEVRAGE TABAGIQUE

5. Rappeler le sevrage tabagique à chaque occasion (évaluation du statut tabagique du patient, de la dépendance et des motivations ou des freins à l'arrêt du tabagisme) et le prendre en charge sans délai

2.4 Identifier et traiter les autres facteurs de risque

- L'interrogatoire du patient permet d'identifier une exposition, professionnelle ou non, aux polluants, au premier rang desquels la silice, les poussières de charbon, les poussières végétales et de moisissures ([annexe 1](#)).
- Il est souhaitable de contacter le médecin du travail avec l'accord du patient afin de mieux préciser le cas échéant les expositions actuelles ou antérieures à rapprocher de la BPCO. L'avis des professionnels de santé au travail peut également être demandé avec l'accord du patient.
- Un usage de cannabis sera recherché.

2.5 Vacciner le patient

- Vaccination antigrippale tous les ans⁷.
- Vaccination antipneumococcique tous les 5 ans (recommandée en cas d'insuffisance respiratoire chronique⁸).

POINTS CRITIQUES : FACTEURS DE RISQUE

6. Rechercher les autres facteurs de risque (exposition au cannabis, polluants en particulier professionnels) (avis du médecin du travail)
7. Vacciner tous les patients contre la grippe chaque année et vacciner les patients insuffisants respiratoires tous les 5 ans contre le pneumocoque

2.6 Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides du parcours de soins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

2.6.1 Objectifs

- Prévenir et contrôler les symptômes.
- Réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations.
- Améliorer la qualité de vie.
- Améliorer la tolérance à l'exercice.

⁷ Les patients ayant reçu des bronchodilatateurs par voie inhalée reçoivent une invitation pour se faire vacciner gratuitement.

⁸ L'insuffisance respiratoire chronique est définie par une hypoxémie chronique diurne au repos avec une pression artérielle en oxygène < 70 mmHg (9,3 kPa) retrouvée à deux mesures des gaz du sang à 3 semaines d'intervalle.

2.6.2 Moyens

La première étape du traitement est l'arrêt du tabac.

La stratégie thérapeutique est décrite dans la figure 1 et des informations plus détaillées des traitements disponibles et de leurs indications sont décrites en [annexe 6](#).

- Les principaux traitements sont les bronchodilatateurs : β -2 agonistes et anticholinergiques de courte (CA) et de longue durée d'action (LA) :
 - β -2 agonistes CA et anticholinergiques CA sont pris à la demande en 1^{re} intention en cas de dyspnée ou de limitation d'exercice ;
 - en cas de persistance des symptômes malgré l'utilisation pluriquotidienne des bronchodilatateurs de courte durée d'action, un traitement symptomatique continu par les bronchodilatateurs de longue durée d'action est nécessaire: ce traitement de fond est indiqué chez les patients à partir du stade II (modéré) ($50 \% \leq \text{VEMS} < 80 \%$) ;
 - l'association de bronchodilatateurs de longue durée d'action et de corticoïde inhalé⁹ n'est recommandée que chez les patients au stade III qui ont un VEMS $< 50 \%$, en cas d'antécédents d'exacerbations fréquentes et de symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu¹⁰.
- Dans tous les cas, il est indispensable de vérifier régulièrement la bonne utilisation du dispositif d'inhalation avant la modification du traitement ; l'utilisation d'une chambre d'inhalation peut améliorer l'efficacité du médicament (remboursement non prévu par la législation chez l'adulte).

Les traitements non recommandés sont :

- les corticoïdes inhalés pris isolément ;
- les corticoïdes oraux au long cours ;
- les agents mucolytiques ;
- les antileucotriènes ;
- les statines dans cette indication ;
- une antibiothérapie prophylactique.

Il est recommandé de ne pas prescrire les antitussifs.

2.6.3 Impliquer le patient dans sa prise en charge

L'implication du patient dans sa prise en charge repose à ce stade sur :

- la gestion optimale de son traitement : compréhension de l'action des médicaments, traitement de fond et traitement de la crise ;
- la bonne technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation ;
- la compréhension de l'enjeu de la bonne adhésion aux traitements prescrits.

Le pharmacien joue un rôle important au moment de la délivrance des médicaments¹¹.

⁹ En France, seuls les corticoïdes inhalés faisant partie d'une association fixe avec un β -2 agoniste de longue durée d'action ont l'AMM dans cette indication.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. SERETIDE DISKUS 500/50 μg /dose (fluticasone/salmétérol), corticoïde et bronchodilatateur de longue durée d'action. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/synthese_davis_seretide_diskus_-_ct-5503.pdf503.

¹¹ L'implication du pharmacien dans le contrôle des prescriptions médicamenteuses, le suivi thérapeutique du patient (observance, effets indésirables) est renforcée par les dernières mesures législatives prévoyant la mise en place du dossier pharmaceutique (loi du 30 janvier 2007) et la possibilité pour le patient de choisir un pharmacien correspondant (article L. 4011-1 du Code de la santé publique concernant la coopération entre professionnels de santé et décret d'application du 5 avril 2011 relatif au droit de prescription).

POINTS CRITIQUES : TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX (HORS MÉDICAMENTS DE L'ARRÊT DU TABAC)

8. Le traitement symptomatique est constitué par les bronchodilatateurs administrés par voie inhalée
9. Il n'y a pas d'indication aux corticoïdes inhalés seuls : ils ne sont indiqués qu'en association aux bronchodilatateurs de longue durée d'action (LA), chez le patient sévère (VEMS < 50 %) en cas d'exacerbations répétées et de symptômes significatifs persistant malgré un traitement continu par bronchodilatateurs LA seuls
10. L'information et l'éducation du patient en s'assurant de sa compréhension sont essentielles : gestion du traitement et utilisation des dispositifs d'inhalation

2.7 Réhabilitation respiratoire

Les deux composantes essentielles de la réhabilitation respiratoire sont le réentraînement à l'exercice et l'éducation thérapeutique décrite au [paragraphe 2.9](#).

2.7.1 Objectifs

- Réduire la dyspnée.
- Diminuer le handicap.
- Améliorer la qualité de vie et accroître l'autonomie.

2.7.2 Programme complet de réhabilitation respiratoire

La description détaillée de la réhabilitation respiratoire (RR) est décrite en [annexe 7](#).

- La RR doit être proposée chez tous les patients présentant une incapacité (dyspnée ou diminution de la tolérance à l'exercice) et/ou un handicap d'origine respiratoire qui en résulte (réduction des activités sociales, professionnelles ou personnelles).
- Dès le stade II (modéré).
- Précédée d'une évaluation (clinique, psychologique, nutritionnelle, sociale, diagnostic éducatif).
- Elle comprend les composants suivants, adaptés aux besoins de chaque patient :
 - traitement physique : renforcement des muscles respiratoires, travail en endurance et renforcement des muscles périphériques, drainage bronchique ;
 - éducation thérapeutique ;
 - prise en charge du tabagisme et/ou des autres addictions et/ou de l'exposition professionnelle ;
 - prise en charge psychologique ;
 - prise en charge et suivi nutritionnel ;
 - prise en charge sociale.
- Elle nécessite :
 - une implication du patient : il reçoit une information orale et des explications concernant le but de la réhabilitation respiratoire et les modalités de mise en œuvre. Le contenu du programme personnalisé de réhabilitation respiratoire est expliqué et négocié avec lui puis lui est remis dans un document écrit ;
 - une prise en charge multidisciplinaire qui est coordonnée par un pneumologue et/ou un médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) (coordination possible par un réseau).

- Elle peut être réalisée, au mieux dans le cadre d'un stage, selon différentes modalités¹² : à domicile, en ville, à l'hôpital (en consultation, en hospitalisation complète ou hôpital de jour), ou dans le cadre de réseaux structurés de réhabilitation respiratoire.
- Après avoir fait un stage de réhabilitation respiratoire, le suivi à court puis long terme est recommandé pour maintenir les acquis. Un questionnaire mesurant la qualité de vie chez ces patients peut être utilisé (VQ11) ([annexe 7](#)).

2.7.3 Interventions des professionnels séparément en cas d'impossibilité de suivre un programme de réhabilitation respiratoire complet

Ces interventions font partie du programme personnalisé de réhabilitation. Elles sont coordonnées par le pneumologue, le MPR ou le réseau de réhabilitation respiratoire.

Selon l'organisation et la démographie locale, le médecin généraliste peut être amené à prescrire et coordonner ces actes. Dans tous les cas, les professionnels concernés doivent partager l'information entre eux et avec le médecin généraliste.

- Kinésithérapeute :
 - le kinésithérapeute doit être formé à la réhabilitation respiratoire et disposer de matériel de réentraînement à l'exercice ;
 - les séances de kinésithérapie sont débutées après une consultation pneumologique et une épreuve d'effort ;
 - la prise en charge doit être adaptée au patient avec séances de réentraînement à l'exercice et kinésithérapie respiratoire (entraînement des muscles inspirateurs, drainage bronchique) auxquels il peut être proposé d'associer des exercices de force des membres inférieurs ainsi qu'un réentraînement des membres supérieurs ;
 - les objectifs éducatifs sont au moins la gestion des symptômes et la reprise d'activités physiques dans la vie quotidienne ; ils seront partagés avec les autres professionnels ;
 - le rythme et la fréquence des séances sont adaptés à chaque patient.
- Diététicien(e) :
 - évaluation de l'état nutritionnel : IMC, évolution pondérale ([annexe 8](#)) ;
 - si dénutrition : dans un premier temps, délivrer des conseils pour enrichir les repas puis proposer la prescription de compléments nutritionnels oraux, hyperénergétiques et hyperprotéinés. La nutrition entérale peut être proposée aux patients en cas d'échec ou si dénutrition sévère ;
 - si surpoids, délivrer des conseils pour modifier le régime alimentaire afin de maintenir la masse musculaire et diminuer la masse grasse.
- Pneumologue : séance de réentraînement à l'exercice sur machine pour un patient insuffisant respiratoire chronique.
- Tabacologue ou centre de tabacologie, addictologue.
- Médecin du travail : évaluation de l'exposition actuelle ou passée aux aérocontaminants professionnels et adaptation le cas échéant de l'activité professionnelle.
- Médecin du sport.

Les professionnels sollicités et leurs rôles sont décrits en [annexe 7](#), tableau 7.2.

2.7.4 Coordination des soins

Quelles que soient les conditions de réalisation de la réhabilitation respiratoire, la coordination des professionnels et le partage d'information sont essentiels.

¹² L'annuaire des structures et professionnels réalisant la réhabilitation respiratoire est disponible sur le site de la SPLF : <http://splf.org/groupe/calveole/carte-alv.html>

POINTS CRITIQUES : RÉHABILITATION RESPIRATOIRE

11. Proposer la RR dès la présence d'une incapacité et/ou du handicap qui en résulte. Elle a deux composants essentiels : le réentraînement à l'exercice et l'éducation thérapeutique
12. Impliquer le patient : arrêt du tabagisme, activités physiques
13. Partager les informations ce qui nécessite une coordination des professionnels
14. Maintenir les acquis à court et long terme (rôle de tous les professionnels et intervenants incluant les associations de patients¹³)

Une fiche « Points clés et solutions- organisation des parcours » est disponible¹⁴ pour aider à la mise en œuvre de la réhabilitation respiratoire chez ces patients

2.8 Les autres traitements des malades très sévères (stade IV) relèvent de la compétence du pneumologue

Ils sont décrits en [annexe 10](#).

15. Oxygénothérapie.
16. Ventilation non invasive ou invasive.
17. Traitement de l'hypertension pulmonaire et du cœur pulmonaire.
18. Indications des traitements chirurgicaux.

POINTS CRITIQUES : PATIENTS INSUFFISANTS RESPIRATOIRES

19. Faire comprendre au patient que l'oxygène est un médicament et qu'il doit être administré au moins 15 h par jour (démonstré sur la survie)
20. Veiller à la tolérance et rappeler au patient les conditions de sécurité de l'oxygénothérapie
21. Préciser au patient le rôle du prestataire

2.9 Impliquer le patient dans sa prise en charge

2.9.1 Information du patient

Elle porte en particulier sur la nécessité :

- d'arrêter de fumer (tabac et/ou cannabis) ;
- de faire des activités physiques régulières, intégrées dans sa vie quotidienne à un niveau compatible avec ses possibilités ;
- d'avoir une alimentation équilibrée adaptée à ses besoins nutritionnels.

En outre, une information lui sera fournie sur les aides extérieures, réseaux et associations de patients pouvant lui apporter un soutien ainsi qu'à son entourage.

2.9.2 Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) s'inscrit dans le parcours de soins du patient ([annexe 9](#)). Elle lui est proposée après évaluation de ses besoins et de son environnement.

Elle peut être réalisée :

¹³ Associations de patients : <http://www.ffaair.org/>, <http://www.bpc0-asso.com/>

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Comment mettre en oeuvre la réhabilitation respiratoire pour les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ? Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2014.

- dans le cadre de programmes autorisés par les agences régionales de santé par des professionnels formés ;
- en dehors de ces programmes, par le médecin spécialiste en médecine générale, par les autres spécialistes ou par les autres professionnels de santé, tous ayant été formés.

Objectifs de l'éducation thérapeutique

Les objectifs principaux de l'ETP d'un patient ayant une BPCO sont les suivants :

- rendre le patient autonome ;
- diminuer le risque d'exacerbation ;
- contribuer à améliorer sa qualité de vie.

Les objectifs éducatifs du patient sont définis à partir d'une évaluation de ses besoins et de ses attentes, de l'expression de son projet de vie et de la stratégie thérapeutique :

- comprendre sa maladie et son traitement, notamment l'intérêt des traitements de fond et des traitements de crise ;
- reconnaître que la dépendance tabagique est une maladie chronique ; la rechute après l'arrêt du tabac est fréquente ; comprendre le traitement du sevrage tabagique ;
- reconnaître précocement les symptômes annonçant une exacerbation (augmentation de la dyspnée, de l'expectoration ou de la toux, expectoration qui devient verdâtre) et à y faire face : adaptation du traitement, recours au médecin traitant, au pneumologue et critères justifiant un recours aux urgences (dyspnée de repos, cyanose, œdèmes des membres inférieurs, troubles de la conscience), lui remettre un plan d'action personnalisé ;
- acquérir les techniques d'inhalation et les techniques de désencombrement bronchique ;
- mettre en place des activités physiques quotidiennes adaptées et des changements de son alimentation pour l'adapter à ses besoins nutritionnels ;
- comprendre l'intérêt et savoir utiliser l'oxygénothérapie et la ventilation non invasive.

Professionnels concernés

Tous les professionnels de santé formés ainsi que d'autres intervenants sont concernés.

- Le médecin généraliste est le premier concerné pour proposer une ETP sous la forme d'un programme personnalisé, après avoir évalué les besoins et les attentes du patient ; il peut la réaliser lorsque l'apprentissage des compétences par le patient ne nécessite pas l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé, ou que le patient n'a pas la possibilité de participer à un programme proposé dans le cadre d'un réseau ou d'une autre structure, ou ne l'accepte pas ; il est souhaitable qu'il travaille avec les autres professionnels.
- L'ETP est assurée également par le pneumologue et le cas échéant l'équipe pluridisciplinaire de réhabilitation respiratoire.
- Les autres professionnels peuvent intervenir en fonction de la nature des compétences à développer par le patient, adaptées à la gravité de la maladie : pharmacien, kinésithérapeute, infirmier(e), diététicien(ne), tabacologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, moniteurs d'activités physiques adaptées, médecin du travail, ergothérapeute.
- D'autres intervenants sont possibles : aide soignant, assistante sociale, services sociaux, conseillers ou techniciens d'environnement, associations de patients.

Ces professionnels doivent être sensibilisés ou formés à l'ETP selon leur niveau d'implication dans la démarche éducative.

POINTS CRITIQUES : ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

22. Expliquer les traitements de fond et de l'exacerbation, ainsi que la technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation des médicaments
23. Aider le patient dans sa démarche de changement et dans le maintien de celle-ci (arrêt du tabac, activités physiques, nutrition)

3. Suivi en dehors des complications

La surveillance clinique et paraclinique, le rythme et l'organisation du suivi entre médecin généraliste, pneumologue, autres spécialistes et professionnels de santé, réseau éventuel, dépendent du stade de la maladie et des comorbidités associées, ainsi que de l'organisation locale (démographie médicale et paramédicale, existence de réseau). Jusqu'au stade III (sévère) inclus, le suivi est assuré le plus souvent par le médecin généraliste et selon les cas par le pneumologue.

3.1 Objectifs

- Améliorer les symptômes et l'état de santé (tolérance à l'exercice, qualité de vie).
- S'assurer du maintien des activités physiques à un niveau adapté.
- Renforcer le statut d'ex-fumeur.
- Diminuer la fréquence des exacerbations et des hospitalisations.
- Poursuivre la réhabilitation respiratoire à long terme.
- Prendre en compte les comorbidités.

3.2 Contenu et rythme de la surveillance

Les éléments de la surveillance et le rythme des consultations sont décrits dans le tableau 1.

3.2.1 Fréquence des consultations à l'état basal

Il est important de traiter les patients aux stades précoces.

Ce tableau décrit un rythme des consultations en fonction de la sévérité, chez les patients à l'état stable ; toutefois, certaines situations peuvent justifier des consultations plus fréquentes et une surveillance plus étroite :

- suivi de l'éducation thérapeutique par le médecin généraliste et/ou les autres professionnels impliqués ;
- sevrage tabagique ;
- comorbidités en particulier dénutrition, anxiété ou dépression, surveillance et traitement d'une maladie cardio-vasculaire associée.

3.2.2 Mesures à réaliser et examens complémentaires

- EFR : le rythme des EFR sera adapté à l'état clinique du patient.

La place des EFR répétées une fois par an pendant 3 ans pour identifier le phénotype du patient à risque de dégradation rapide de la fonction respiratoire est en cours d'évaluation.

Suivi minimal des patients selon le stade de gravité en dehors des exacerbations

	Stade I	Stade II	Stades III et IV patient sans OLD*	Stade IV patient sous OLD et/ ou VNI† à l'état stable
Fréquence des consultations à l'état basal	24. Médecin généraliste : consultations dédiées à la BPCO : 1 ou 2 fois par an	25. Avis du pneumologue : selon les besoins	À adapter en fonction des besoins :	
			26. médecin généraliste : tous les 3 mois	27. médecin généraliste : tous les mois
			28. pneumologue : 1 fois par an	29. pneumologue : tous les 6 mois
				30. prestataire : selon le forfait à adapter si besoin
	31. Centre de tabacologie, autres professionnels : selon besoins dus à l'état clinique, changements de comportement, etc.			
Évaluation clinique	32. Tabagisme, expositions professionnelles, symptômes, comorbidités, fréquence des exacerbations			
	33. Besoin d'un recours à d'autres intervenants (kinésithérapeute, tabacologue, cardiologue, autres)			
	34. Besoin d'une réhabilitation respiratoire (incapacité / handicap)			
	35. Tolérance et observance des traitements, technique d'utilisation des dispositifs d'inhalation			
		(Stade II) Suivi du programme de réhabilitation respiratoire :		
		36. activité physique régulière, éducation thérapeutique, kinésithérapie respiratoire, suivi nutritionnel		
			37. Évaluation du besoin d'une OLD et/ou VNI	
	38. Suivi de l'éducation thérapeutique			
Évaluation globale (mesures à réaliser)	39. Besoins et attentes des patients			
	40. Score de dyspnée, si possible mesure du CO ₂ expiré - Indice de masse corporelle, évolution pondérale			
	41. Test de marche de 6 min par le pneumologue ou le MPR§ (suivi à long terme d'une RR**)			
		42. Accompagnement médico-social, besoin des services sociaux		
		43. Qualité de vie		
			44. À chaque consultation SpO ₂ ††	
Examens complémentaires et fréquence	45. EFR : à un rythme adapté à l'état clinique du patient			
	46. Gaz du sang si aggravation		47. Gaz du sang si aggravation	48. Gaz du sang : 2 fois /an et plus si aggravation
		49. Une fois par an NFS plaquettes		
	<u>D'AUTRES EXAMENS PEUVENT ETRE NECESSAIRES SELON LE CONTEXTE ET L'ETAT CLINIQUE DU PATIENT (EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES CRACHATS, RX DE THORAX, TDM, ENDOSCOPIE, EFX§§, OXYMETRIE NOCTURNE, POLY(SOMNO)GRAPHIE, ECHOGRAPHIE CARDIAQUE)</u>			
Consultations supplémentaires	50. Si absence de sevrage tabagique : consultation du tabacologue ou du centre de tabacologie			
	51. Si exacerbation sévère ou fréquente (> 2/an) : réévaluation par le pneumologue			
AU DECOURS D'UNE HOSPITALISATION POUR DECOMPENSATION	52. Consultation du médecin généraliste : dans la semaine qui suit la sortie			
	53. Consultation du pneumologue : 1 à 3 mois au plus tard avec EFR et gaz du sang			
	54. Si état de base non atteint : consultations supplémentaires selon l'évolution			

* OLD : oxygénothérapie de longue durée, † VNI : ventilation non invasive, ‡ CO : oxyde de carbone, § MPR : médecin de médecine physique et de réadaptation, ** RR : réhabilitation respiratoire, †† : SpO₂ : saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène mesurée par l'oxymètre de pouls §§ EFX : explorations fonctionnelles d'exercice

3.3 Rôle des professionnels dans le suivi

La coordination des soins est essentielle, assurée par le médecin généraliste ou, pour le stade IV, par le pneumologue. Selon les structures locales, un réseau de santé peut intervenir.

3.3.1 Le médecin généraliste

Il suit le patient pour l'ensemble des événements liés à la BPCO et pour les autres événements ou pathologies non respiratoires. Il sera particulièrement vigilant sur le statut tabagique, la modification des signes fonctionnels, l'aggravation du VEMS même en l'absence de symptômes.

3.3.2 Les autres spécialistes et professionnels de santé

- **Quel que soit le stade** : l'avis des autres spécialistes peut être demandé dans les situations suivantes :
 - persistance, rechute ou intensification du **tabagisme** : le pneumologue ou le centre de tabacologie peuvent être sollicités ;
 - évaluation des **expositions professionnelles** éventuelles et de la capacité du patient à poursuivre son activité professionnelle (que la BPCO soit d'origine professionnelle ou non) en lien avec le médecin du travail ;
 - évaluation approfondie des **comorbidités** et prise en charge éventuelle (avis du pneumologue, cardiologue, psychiatre ou autre spécialiste) ;
 - **dénutrition** ou perte de poids (diététicien(ne)) ;
 - **exacerbations** fréquentes ou sévères et échec du traitement (avis du pneumologue). Si l'hospitalisation est nécessaire, le service d'urgence ou de garde doit être informé de la situation clinique du patient et de son historique ;
 - indications de la **réhabilitation respiratoire** (avis pneumologue, MPR, suivi le cas échéant par un réseau de santé, ou les soins de suite en pneumologie) ;
 - **suivi à court et long terme de la réhabilitation respiratoire et/ou maintien d'une activité physique adaptée** : ils nécessitent une prise en charge multidisciplinaire : médecin généraliste, pneumologue, MPR, kinésithérapeute, diététicien(ne), psychologue, infirmier(e), professionnels du réseau, moniteur d'activités physiques ainsi que les autres intervenants : services sociaux, associations de patients ([annexe 7](#)). En l'absence de programme complet de réhabilitation respiratoire, ces professionnels peuvent intervenir séparément, sous la coordination du pneumologue ou du MPR ;
- **Stade IV** (très sévère) : le suivi du patient insuffisant respiratoire grave ayant une OLD et/ou une VNI nécessite une coordination entre le médecin généraliste, le pneumologue et le prestataire ([annexe 10](#)) :
 - le médecin généraliste a un rôle de surveillance et d'alerte pour l'état respiratoire du patient et la survenue de complications et si nécessaire il prend en charge leur traitement. De par la connaissance de la famille et de son cadre de vie, il intervient dans les prises de décisions de prise en charge de la BPCO ;
 - les professionnels paramédicaux, infirmier(e) ou kinésithérapeute voient le patient régulièrement et peuvent alerter le médecin généraliste.
- Outre les professionnels déjà cités (dans le cadre du sevrage tabagique, de la réhabilitation respiratoire, de l'OLD ou la VNI), peuvent également intervenir :
 - les professionnels formés à l'éducation thérapeutique,
 - le médecin du travail, pharmacien, dentiste,
 - le chirurgien thoracique,
 - le médecin du sport, l'éducateur sportif,
 - les associations de patients,

- les services sociaux ,
- l'équipe de soins palliatifs.

3.4 Impliquer le patient dans sa prise en charge

3.4.1 Écoute et information

- L'écoute du patient doit être poursuivie pour connaître ses besoins et ses attentes.
- L'information du patient est poursuivie et l'évaluation du tabagisme renouvelée à chaque consultation.

3.4.2 Le suivi éducatif

L'ETP est un processus continu qui fait partie intégrante des soins.

- Le suivi éducatif doit être planifié au même titre que le suivi médical.
- Sa fréquence doit être individualisée afin d'actualiser le diagnostic éducatif, de répondre aux besoins du patient et d'accompagner les changements de thérapeutique.
- Elle est adaptée au niveau de connaissances du patient, au degré de sévérité et à l'évolution de la maladie.

Les objectifs de l'ETP dans le suivi sont les suivants :

- faire un bilan de ce que le patient a maintenu en termes de connaissances, de gestes, de comportements et actualiser le diagnostic éducatif ;
- évaluer les difficultés d'autogestion du traitement par le patient, du vécu de la maladie au quotidien, les attentes ;
- décider de l'utilité ou non de prévoir d'autres séances éducatives ou interventions de professionnels de santé.

Le suivi éducatif doit conduire à la poursuite du plan d'action personnel construit avec le patient pour favoriser son autonomie et contribuer à l'amélioration de sa qualité de vie.

3.4.3 Les professionnels impliqués et structures spécialisées

L'éducation thérapeutique du patient est réalisée par les mêmes professionnels que précédemment ([paragraphe 2.9](#)). Elle pourra être réalisée dans des structures spécialisées, (réseaux, centres, pôles et maisons de santé par exemple), l'important étant leur proximité par rapport aux lieux de vie du patient.

POINTS CRITIQUES : SUIVI

- | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55. | Poursuivre la prise en charge du tabagisme |
| 56. | Avoir des messages cohérents de la part des différents intervenants <ul style="list-style-type: none">• adhésion : médicaments, rythme des consultations, assistance respiratoire• poursuite ou reprise de l'activité physique régulière• poursuite d'une nutrition adaptée |
| 57. | Actualiser le diagnostic éducatif et adapter le contenu de l'ETP |
| 58. | Prévenir les exacerbations pour ralentir la dégradation de la BPCO et éviter l'hospitalisation en urgence |
| 59. | Développer la coordination entre professionnels ; elle est facilitée par des réseaux ou des structures dédiées |

4. Prise en charge des complications en ambulatoire

4.1 Exacerbations

L'exacerbation est définie comme une majoration des symptômes respiratoires, débutant de façon aiguë, durant plus de 48 heures ou justifiant une modification thérapeutique. Elle aggrave la BPCO.

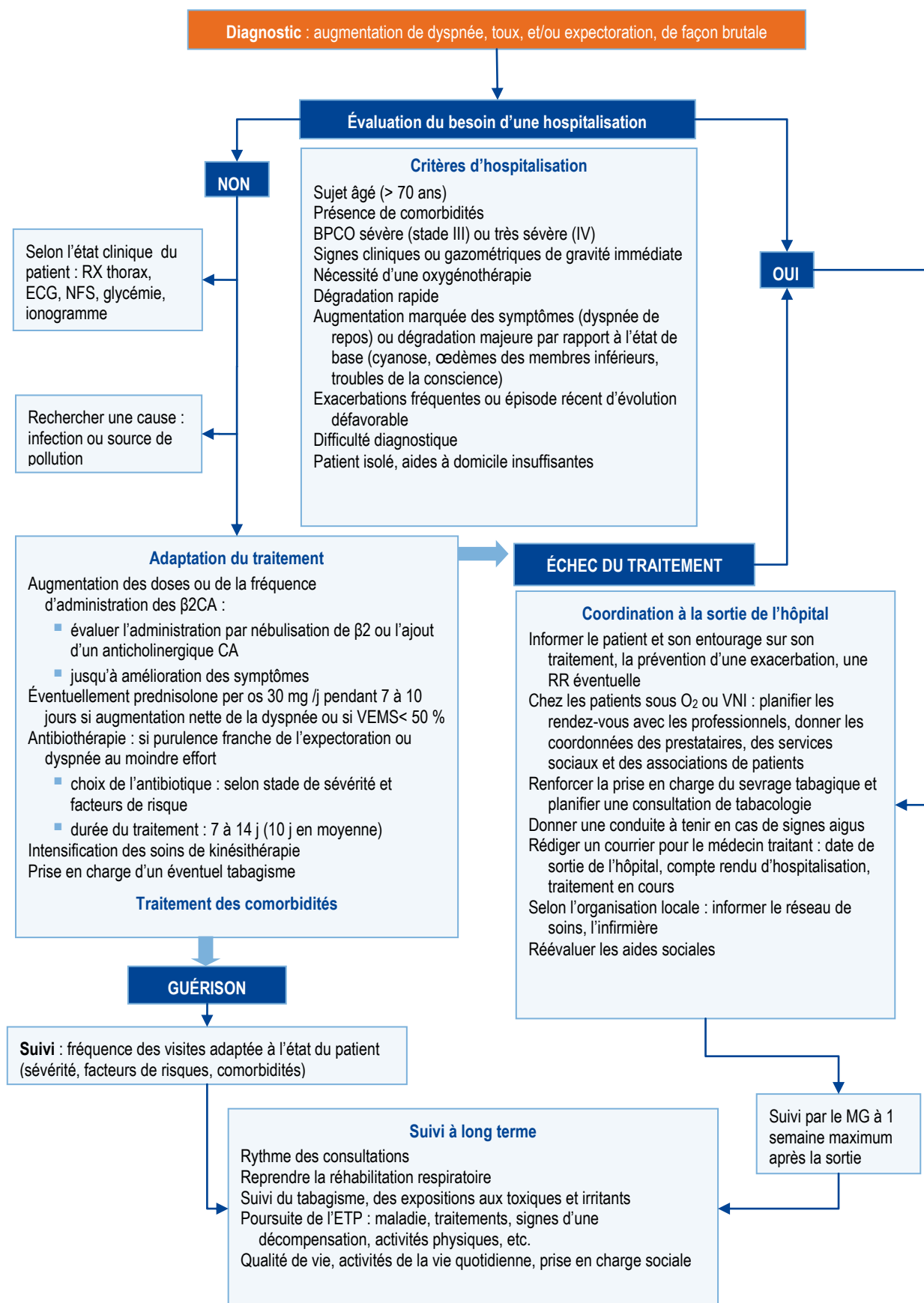
Une exacerbation sévère avec insuffisance respiratoire aiguë est une urgence médicale. Sa prise en charge est décrite dans le logigramme ci-dessous et détaillée en [annexe 11](#).

Le traitement repose sur les bronchodilatateurs ; les antibiotiques ne sont recommandés qu'en cas de franche purulence verdâtre des crachats et/ou d'une dyspnée de repos ou au moindre effort ; le choix dépend du stade de la BPCO et de la dyspnée évaluée en dehors de l'exacerbation ([annexe 11](#)).

Un patient hospitalisé pour exacerbation est à risque de nouvelle exacerbation : une fiche « Points clés et solutions – organisation des parcours » a été développée¹⁵ pour prévenir ces ré-hospitalisations chez ces patients à risque.

¹⁵ : [Haute Autorité de Santé. Comment prévenir les ré-hospitalisations après une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ? Points clés, solutions et organisation des parcours. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2014.](#)

Figure 2. Prise en charge des exacerbations de BPCO



POINTS CRITIQUES : EXACERBATIONS

- 60. Patient : connaître les symptômes d'alerte d'une exacerbation pour consulter rapidement
- 61. Médecin : connaître les critères clés d'hospitalisation
- 62. Favoriser la coordination à la sortie de l'hôpital : informer le patient et transmettre les informations au médecin généraliste **et** le cas échéant, à l'infirmière et aux professionnels de santé concernés

4.2 Comorbidités

Les comorbidités sont fréquentes, souvent multiples, et doivent être recherchées systématiquement.

Les maladies cardio-vasculaires sont les plus fréquentes (30 % des patients ayant une BPCO) : ces patients ont un risque accru d'affections coronariennes notamment d'infarctus et la BPCO aggrave les coronaropathies et l'insuffisance cardiaque. Le dosage d'un peptide natriurétique (BNP ou Pro-BNP) est indiqué devant des symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque¹⁶.

Tableau 2. Comorbidités chez le patient ayant une BPCO

Comorbidités	
63.	Maladies cardio-vasculaires : possibilité d'utiliser les bêtabloquants cardiosélectifs même chez les sujets âgés <ul style="list-style-type: none"> • arythmies • cardiopathie ischémique • insuffisance cardiaque droite (HTAP, cœur pulmonaire) et/ou gauche
64.	Dépression
65.	Anxiété
66.	Troubles musculosquelettiques <ul style="list-style-type: none"> • ostéoporose • faiblesse des muscles périphériques
67.	Surcharge pondérale
68.	Complications systémiques <ul style="list-style-type: none"> • dénutrition et cachexie • anémie ou polyglobulie
69.	Troubles du sommeil, syndrome d'apnée du sommeil
70.	Diabète
71.	Cancers liés au tabac (poumon, ORL, vessie)

POINTS CRITIQUES : COMORBIDITÉS

- 72. Rechercher et traiter systématiquement les comorbidités souvent multiples

¹⁶ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque?xtmc=&xtcr=2

5. Soins palliatifs et préparation à la fin de vie

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale¹⁷. Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution. La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche (Société française d'accompagnement et de soins palliatifs www.sfap.org).

En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade par des moyens appropriés à son état et l'assister moralement. Il doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable dans les investigations ou la thérapeutique et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles, disproportionnés ou qui n'ont d'autre objet ou effet que le maintien artificiel de la vie¹⁸.

Une étroite collaboration entre médecins généralistes, pneumologues et spécialistes en soins palliatifs est nécessaire.

Les soins palliatifs d'une personne ayant une BPCO doivent :

- prendre en compte tous les symptômes, incluant ceux des comorbidités, et évaluer les fonctions vitales et la qualité de vie ;
- évaluer le besoin d'oxygène et de traitement d'une dyspnée sévère incluant les opiacés, les neuroleptiques et les benzodiazépines ;
- évaluer le mode de prise en charge : le médecin peut hospitaliser son patient dans un service spécialisé, faire appel à une équipe mobile ou à un réseau de soins palliatifs. La consultation d'un spécialiste en soins palliatifs ou en gériatrie peut aider à prendre la décision d'hospitaliser ou non le patient et de mettre en route les soins de support.

En cas d'insuffisance respiratoire terminale, les décisions d'organiser une prise en charge de fin de vie seront discutées avec le patient ou avec ses proches.

Les patients en fin de vie et leur famille doivent avoir un accès complet à la gamme des services offerts par des équipes de soins palliatifs pluridisciplinaires.

¹⁷ Les soins palliatifs sont des soins actifs, continus, évolutifs, coordonnés et pratiqués par une équipe pluriprofessionnelle dans une approche globale et individualisée, ils ont pour objectifs de :

- prévenir et soulager la douleur et les autres symptômes, prendre en compte les besoins psychologiques, sociaux et spirituels, dans le respect de la dignité de la personne soignée ;
- limiter la survenue de complications, en développant les prescriptions personnalisées anticipées ;
- limiter les ruptures de prises en charge en veillant à la bonne coordination entre les différents acteurs du soin.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Anaes; 2002

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272224/modalites-de-prise-en-charge-de-l-adulte-necessitant-des-soins-palliatifs

¹⁸ Article 37 - Soulagement des souffrances - Limitation ou arrêt des traitements (article R. 4127-37 du Code de la santé publique) modifié par le décret n° 2010-107 du 29 janvier 2010.

Annexe 1. BPCO d'origine professionnelle : principaux métiers concernés

Les principales substances associées à un risque accru de BPCO sont la silice, les poussières de charbon, les poussières végétales et de moisissures. La prise en charge au titre d'une maladie professionnelle peut être réalisée (régime général : tableaux 90, 91 et 94, régime agricole : tableaux 10 et 54)¹⁹.

Tableau 3. Activités professionnelles et risque de BPCO

Situation de travail à risque	Activité professionnelle avec risque avéré de BPCO
SECTEUR MINIER	73.Exposition à la silice 74.Travaux au fond des mines de charbon 75.Travaux au fond des mines de fer - Inhalation de poussières ou fumées d'oxyde de fer
Bâtiment et travaux publics	76.Creusement des tunnels 77.Asphaltage des routes 78.Autres BTP avec exposition chronique et/ou à des niveaux excessifs de gaz-poussières-vapeurs
Fonderie et sidérurgie	79.Expositions à plusieurs particules minérales (poussières métalliques, charbon, silice) 80.Exposition à des gaz ou des fumées (émissions des fours, fumées métalliques, oxyde de soufre ou d'azote)
Industrie textile	81.Employés de filature de coton, lin, chanvre, sisal
Métiers agricoles	82.Métiers concernés par l'utilisation de produits type pesticides 83.Milieu céréalier : ouvriers des silos, dockers, employés de meunerie 84.Production laitière 85.Élevage de porcs 86.Élevage de volailles
	Activité professionnelle avec risque possible de BPCO
	87.Travailleurs du bois : menuiserie, ébénisterie, scierie 88.Soudage 89.Cimenterie 90.Usinage et transformation des métaux 91.Exposition aux émissions Diesel

¹⁹ Pour les autres BPCO ne faisant pas l'objet d'un tableau de maladie professionnelle, il est possible de demander la reconnaissance en maladie professionnelle par le comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) mais à la condition que le taux d'incapacité permanente partielle consécutif soit supérieur à 25 %.

Annexe 2. Explorations fonctionnelles respiratoires

1 La spirométrie

La spirométrie mesure les volumes d'air mobilisés par les mouvements respiratoires et les débits ventilatoires.

Le trouble ventilatoire obstructif (TVO) se dépiste par la réalisation d'une courbe débit/volume forcée (avec mesure du VEMS et de la capacité vitale forcée – CVF -) associée à la manœuvre de la capacité vitale lente (CVL).

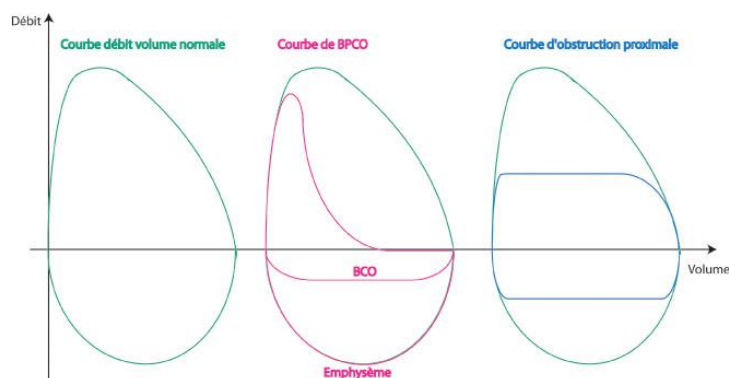
La manœuvre de capacité vitale lente permet de mesurer les volumes mobilisables (capacité vitale lente, capacité inspiratoire, volume de réserve inspiratoire et volume de réserve expiratoire).

Ces deux mesures, VEMS/CVF et VEMS/CVL, sont le plus souvent égales ou très proches, mais peuvent parfois être différentes notamment chez le patient porteur d'un trouble ventilatoire obstructif important.

Le rapport VEMS/CV est exprimé en pourcentage. La référence (ou norme) de ce paramètre n'est pas fixe mais diminue avec l'âge.

Sur un rapport EFR figure obligatoirement la référence (ou norme) du rapport VEMS/CV calculée en fonction de l'âge et du sexe.

Courbe débit/volume et son interprétation



2 La pléthysmographie

La pléthysmographie permet de mesurer les volumes non mobilisables : volumes d'air restant :

- après une expiration passive : capacité résiduelle fonctionnelle ;
- après une expiration maximale : volume résiduel.

La mesure des volumes non mobilisables permet de calculer la capacité pulmonaire.

La pléthysmographie permet de dépister une distension dynamique associée au trouble ventilatoire obstructif. Cette distension est souvent présente lors de lésions emphysémateuses associées et se corrèle souvent mieux à la dyspnée du patient que le simple VEMS.

3 Critères de qualité des épreuves fonctionnelles respiratoires

Considérations générales concernant les patients et l'opérateur

Les EFR peuvent être faites en position assise ou couchée.

L'âge, le poids et la taille doivent être relevés pour le calcul des valeurs de référence.

L'opérateur doit noter le type et la posologie de tout traitement médicamenteux suivi et susceptible d'affecter la fonction pulmonaire, et indiquer le moment de la dernière prise.

Préparation : les patients doivent respecter les restrictions décrites ci-dessous.

Actions à éviter avant de se soumettre à une EFR dans un laboratoire

92. fumer moins d'une heure avant les examens

93. consommer de l'alcool moins de 4 heures avant les examens

94. se livrer à un exercice physique intense moins de 30 min avant les examens

95. porter des vêtements qui limitent la pleine expansion thoracique et abdominale

96. consommer un repas copieux moins de 2 heures avant les examens

Si l'examen est réalisé pour diagnostiquer une maladie respiratoire, il est recommandé d'arrêter les bronchodilatateurs.

Les EFR doivent être faites par un médecin formé à leur réalisation.

Caractéristiques du lieu de réalisation

Relever systématiquement la température ambiante, la pression barométrique et l'heure de réalisation de l'examen.

Idealement, la répétition d'EFR chez un patient au sein d'une structure donnée implique la réalisation par le même opérateur, l'utilisation des mêmes instruments, et le respect à 2 heures près de l'heure de réalisation des examens.

L'ordre dans lequel les EFR sont réalisées doit tenir compte de la nécessité d'optimiser le flux des tâches du laboratoire, de la possibilité qu'ont les différents examens de s'influencer les uns les autres ainsi que la capacité du sujet à réaliser les tests.

Un intervalle suffisant doit être respecté entre les examens.

Chez un patient donné, l'ordre des examens doit être le même pour éviter d'introduire une variabilité imprévue dans les résultats. Le choix de l'ordre doit prendre en compte l'effet potentiel d'une épreuve sur la suivante.

■ Mesures d'hygiène et de prévention et qualification des intervenants

Les mesures d'hygiène et de prévention des infections et la qualification des intervenants ne sont pas détaillées dans ce guide de prise en charge et sont disponibles dans l'article source²⁰.

■ Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité est important pour garantir que le laboratoire respecte constamment les standards requis.

Le programme de contrôle qualité comprend :

- le recueil des procédures qui précisent les modes d'étalonnage ;
- les modalités d'exécution des tests ;
- les calculs, les critères, les sources des valeurs de référence ;
- les mesures à prendre lorsque des valeurs alarmantes sont observées ;

Dans un registre ou tout système d'archivage doivent être documentés :

- les étalonnages journaliers des instruments
- toutes les anomalies du système et les mesures correctives adoptées
- les mises à jour des logiciels
- le renouvellement de matériel

Les informations techniques sur les EFR sont présentées dans les publications de l'ATS/ERS²¹.

²⁰ Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Considérations générales sur les explorations fonctionnelles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2007;24(3C2):15-25.

²¹ Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Recommandations communes de l'ATS et de l'ERS sur les explorations fonctionnelles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2007;24(3c2):11-4.

Annexe 3. Diagnostic différentiel asthme et BPCO

Tableau 4. Signes cliniques différenciant asthme et BPCO

	BPCO	Asthme
Fumeur ou ancien fumeur	Presque tous	Possible
Symptômes avant 35 ans	Rarement	Souvent
Toux productive chronique	Fréquente	Pas fréquente
Dyspnée	<u>PERSISTANTE ET PROGRESSIVE</u>	Variable
Essoufflement nocturne avec sifflements	Pas fréquent	Fréquent
Variabilité significative des symptômes au cours de la journée ou selon les jours	Pas fréquente	Fréquente

L'association asthme et BPCO est possible.

Associées à des données cliniques évocatrices, des mesures de débits expiratoires peuvent aider à identifier un asthme :

- augmentation de plus de 400 mL du VEMS lors du test aux bronchodilatateurs ;
- augmentation de plus de 400 mL du VEMS lors du test aux corticoïdes (15 jours de prednisone 30 mg/j) ;
- variabilité d'au moins 20 % du débit expiratoire de pointe lors de mesures répétées d'un jour à l'autre ou nocturnes versus diurnes (sous réserve de la maîtrise de l'exécution).

Annexe 4. Gravité de la BPCO

1 Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité

Tableau 5. Définitions des stades de sévérité de la BPCO en fonction de la spirométrie

97. Stade I : léger	98. VEMS/CV < 70 %	99. VEMS ≥ 80 % valeur prédite
100. Stade II : modéré		101. 50 % ≤ VEMS < 80 % valeur prédite
102. Stade III : sévère		103. 30 % ≤ VEMS < 50 % valeur prédite
104. Stade IV : très sévère		105. VEMS < 30 % valeur prédite 106. ou VEMS < 50 % valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

LA VALEUR PREDITE EST DEFINIE PAR DES ABAQUES, PRENANT EN COMPTE L'AGE, LE SEXE, LA TAILLE ET L'ORIGINE ETHNIQUE.

2 Échelle de dyspnée du *Medical Research Council* (MRC) traduite en français ou modifiée (MMRC)

L'échelle MMRC inclut 5 stades :

- stade 0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 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 : 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.

3 Calcul du score BODE

Tableau 6. Calcul du score BODE

		0	1	2	3
B	<u>IMC (KG/M²)</u>	> 21	≤ 21		
O	<u>VEMS (% de la valeur théorique)</u>	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	<u>MMRC (0-4)</u>	0-1	2	3	4
E	<u>DISTANCE PARCOURUE LORS DU TEST DE MARCHÉ de 6 minutes (m)</u>	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

B : BODY MASS INDEX, O : AIRFLOW OBSTRUCTION, D : FUNCTIONAL DYSPNOEA, E : EXERCISE CAPACITY POUR OBTENIR LE SCORE BODE, AJOUTER LES NOTES OBTENUES POUR CHAQUE ITEM.

Tableau 7. Taux de mortalité en fonction du score BODE

Score BODE	0 à 2	3 et 4	5 et 6	7 à 10
<u>MORTALITE A 4 ANS</u>	15 %	30 %	40 %	80 %

Annexe 5. Prise en charge du tabagisme

Les patients fumeurs ayant une BPCO ont le plus souvent une dépendance tabagique : cette maladie chronique fait l'objet de rechutes fréquentes après l'arrêt du tabac et doit être prise en charge systématiquement, quel que soit le degré de motivation du patient. Elle doit être organisée d'emblée : l'objectif final est un arrêt total qui, chez les patients peu ou non motivés, peut être limité à des propositions alternatives.

- L'évaluation du tabagisme (et de la consommation de cannabis) sera renouvelée régulièrement :
 - poser la question du tabagisme à chaque occasion, le quantifier en nombre de paquets/année et si possible par la mesure du CO expiré ;
 - expliquer l'importance prioritaire de l'arrêt du tabac et préciser que le tabagisme va être pris en charge ;
 - explorer le degré de dépendance physique (test de Fagerström) ;
 - rechercher des troubles psychiques associés : états dépressifs et anxieux, d'autres addictions (alcool, cannabis, autre substance illicite), et explorer le tabagisme de l'entourage ;
 - explorer l'histoire du tabagisme : l'âge de la première cigarette, les tentatives d'arrêt antérieures et les bénéfices obtenus lors de ces arrêts, en particulier respiratoires, et les raisons de la reprise ;
 - analyser les raisons pour lesquelles le patient fume et apprécier l'intensité de ces facteurs par les échelles visuelles analogiques ;
 - étudier avec empathie le degré de motivation à s'arrêter de fumer par une échelle visuelle analogique et les freins à l'arrêt du tabagisme ;
 - négocier avec le patient les conditions d'une tentative d'arrêt du tabac (entretien motivationnel).

■ Le patient doit recevoir une information complète sur les différentes méthodes de sevrage.

- La dépendance tabagique doit être traitée sans délai (médicaments décrits dans le tableau 8) :
 - donner des conseils pratiques ;
 - proposer les substituts nicotiques :
 - en l'absence d'hypersensibilité à l'un des constituants ou d'affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique,
 - en respectant les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses,
 - idéalement avec arrêt total du tabac ou, dans un premier temps, réduction de la consommation, première étape vers un arrêt définitif,
 - en associant si besoin les formes galéniques.

Si l'arrêt d'emblée ne peut pas être obtenu, l'arrêt progressif avec réduction du tabagisme sous substitution nicotinique orale durant quelques jours ou semaines est une alternative. La discussion sur la progression dans l'arrêt du tabac en augmentant la substitution nicotinique sera reprise à chaque consultation.

Les substituts nicotiques sont remboursés sur la base d'un forfait de 50 € qui est porté à 150 € pour les femmes enceintes.

- prescrire la varénicline en 2^e intention, après échec des substituts nicotiques :
 - informer le patient et l'entourage du risque de dépression, d'idées suicidaires afin qu'il consulte rapidement son médecin ;
 - compte tenu de la fréquence des nausées (28,6 %) le plus souvent en début de traitement, il est nécessaire d'être vigilant à la tolérance digestive particulièrement chez les sujets en déficit pondéral : la posologie pourra être réduite de moitié.
- Un accompagnement psychologique est souhaitable.

- Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent diminuer le taux de rechutes et nécessitent une formation spécifique ; elles utilisent des exercices pratiques centrés sur les symptômes du patient et interviennent sur les processus mentaux conscients à l'origine des émotions et de leurs désordres.
- En cas d'échec de l'arrêt total du tabac malgré des tentatives de sevrage bien conduites, une tentative de réduction progressive de consommation avec substituts nicotiniques est proposée, en gardant l'objectif final d'arrêt définitif.
- L'appui d'autres spécialistes, d'emblée ou en cas d'échec est possible : centre de tabacologie, médecin tabacologue²², infirmier(e) tabacologue, kinésithérapeute tabacologue, diététicien(ne), psychothérapeute.
- Il peut être nécessaire d'orienter le patient vers un réseau de soins en addictologie (cannabis et/ou alcool).
- Il faut informer le patient des dispositifs d'aide à l'arrêt par téléphone (Tabac Information Service 3989) ou sur le site de l'Institut national de prévention et d'éducation en santé : <http://www.tabac-info-service.fr/> ou du centre de ressources anti-tabac <http://www.tabac-info.net>

²² Liste des centres de tabacologie sur le site de l'Office français de prévention du tabagisme : <http://www.ofta-asso.fr/index.php>

Tableau 8. Médicaments du sevrage tabagique

Traitement	Indication	Contre-indications	Forme/Dose	Durée	Associations	Tabac	Précautions d'emploi	Principaux effets indésirables*
Substitut nicotinique	D'emblée en cas de dépendance tabagique	Non-fumeur Fumeur occasionnel Hypersensibilité à l'un des constituants Affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique	Forme orale, transdermique, ou inhalée selon le souhait du patient, à dose suffisante	Minimum 3 mois, jusqu'à 6 mois	Possibilité d'associer les formes entre elles	Arrêt dès le début du traitement si possible Une réduction avec les formes orales et certaines formes transdermiques peut être une étape vers l'arrêt définitif	Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère Ulcère gastrique ou duodéal en évolution	Systémiques : céphalées, nausées palpitations, insomnie, plus rarement rêves anormaux Formes orales : hoquet, maux de gorge, irritations de la bouche Formes transdermiques : érythème, prurit voire œdème, brûlure au point d'application, douleur musculaire localisée
Varénicline**	En cas d'échec des substituts	Femmes enceintes ou qui allaitent	0,5 mg le matin pendant 3 jours puis 0,5 mg matin et soir pendant 4 jours, puis 1 mg matin et soir	12 semaines renouvelable 1 fois	Aucune	Arrêt pendant les 2 premières semaines	Survenue possible de syndrome dépressif, comportements suicidaires et tentatives de suicide, agressivité	Nausées en début de traitement céphalées, rêves anormaux, insomnie

* Se reporter au résumé des caractéristiques du produit. ** Varénicline : l'analyse des données de pharmacovigilance a conduit les autorités européennes à identifier deux nouveaux risques : l'infarctus du myocarde et les idées suicidaires et tentatives de suicide dont la fréquence est indéterminée. Les antécédents psychiatriques et cardiovasculaires seront identifiés avant traitement. Il est indispensable de surveiller les risques liés au sevrage tabagique lui-même (insomnie, irritabilité, dépression).

TEST DE FAGERSTRÖM

- **Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?**
 - Dans les cinq minutes (3)
 - De 6 à 30 minutes (2)
 - De 31 à 60 minutes (1)
 - Plus de 60 minutes (0)
- **Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?**
 - Oui (1)
 - Non (0)
- **À quelle cigarette de la journée vous serait-il le plus difficile de renoncer ?**
 - La première (1)
 - N'importe quelle autre (0)
- **Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?**
 - 10 ou moins (0)
 - De 11 à 20 (1)
 - De 21 à 30 (2)
 - 31 ou plus (3)
- **Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?**
 - Oui (1)
 - Non (0)
- **Fumez-vous même quand vous êtes si malade que vous devez rester au lit presque toute la journée ?**
 - Oui (1)
 - Non (0)

- 0 à 2 points : pas de dépendance à la nicotine
- 3 à 4 points : faible dépendance à la nicotine
- 5 à 6 points : dépendance moyenne à la nicotine
- 7 à 8 points : forte dépendance à la nicotine
- 9 à 10 points : très forte dépendance à la nicotine

Valeur du test de Fagerström

Annexe 6. Traitement pharmacologique de la BPCO

Médicaments disponibles et indications

- Bronchodilatateurs de courte durée d'action (BCA), β -2 agonistes ou anticholinergiques sont indiqués en 1^{re} intention à la demande. Le choix de la classe dépend de la réponse individuelle. Les formes orales doivent être réservées aux patients incapables d'utiliser les formes inhalées.
- Bronchodilatateurs de longue durée d'action (BLA), β -2 agonistes ou anticholinergiques, sont indiqués lorsque l'un des symptômes persiste (dyspnée notamment) malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un BCA : traitement symptomatique continu chez les patients présentant une BPCO de sévérité modérée. Le choix de la classe dépend de la réponse individuelle.
- L'association des 2 classes de bronchodilatateurs peut améliorer le VEMS.
- L'association de tiotropium et d'ipratropium n'est pas recommandée.
- Les corticoïdes inhalés ne doivent être employés qu'en association aux BLA. Ces associations corticoïdes + bronchodilatateurs LA sont des traitements de 2^e intention à réserver aux patients qui ont une BPCO sévère (stade III) (VEMS < 50 % de la valeur théorique) en cas d'antécédents d'exacerbations fréquentes et de symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur. Seules les associations fixes ont l'AMM dans cette indication contrairement aux corticoïdes inhalés seuls qui ne l'ont pas.
- L'addition des corticoïdes inhalés n'a pas démontré d'effet sur la mortalité, ils augmentent le risque d'infections respiratoires basses en particulier de « pneumonies ».
- L'addition d'une association corticoïde + β -2 agoniste LA à un anticholinergique LA est proposée si la dyspnée ou les exacerbations persistent malgré le traitement.
- La théophylline, forme orale à libération prolongée, ne sera utilisée qu'en 2^e intention ou chez les patients qui ne peuvent pas prendre de médicament inhalé ; la toxicité est dose-dépendante et l'index thérapeutique est étroit : elle nécessite un suivi de son taux plasmatique et de ses interactions médicamenteuses. Elle sera utilisée avec prudence chez les sujets âgés.
- Autres traitements :
 - aérosols nébulisés : la prescription est réservée aux spécialistes en pneumologie ; le médicament peut être administré par tout médecin en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ;
 - corticothérapie orale au long cours non recommandée ;
 - antibiothérapie prophylactique non recommandée ;
 - alpha antitrypsine si déficit.

Posologie des bronchodilatateurs

- Médicaments par voie inhalée :
 - β -2 agonistes de courte durée d'action : 2 inhalations 3 ou 4 fois par jour
 - anticholinergique de courte durée d'action : 1 ou 2 inhalations 2 à 4 fois par jour
 - β -2 agonistes de longue durée d'action : 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour
 - associations β -2 agoniste LA + corticoïde : 1 ou 2 inhalations 2 fois par jour en fonction du dosage (dans le respect de l'AMM)
 - anticholinergiques LA : 1 inhalation 1 fois par jour à heure fixe.

Précautions d'emploi et interactions

Nécessité d'enseigner au patient les modalités d'utilisation du dispositif d'inhalation et de vérifier que ces modalités sont bien comprises. Conseiller de se rincer la bouche après l'inhalation.

- β -2 agonistes : administrés avec prudence chez les patients atteints d'une affection cardiaque (en particulier troubles du rythme cardiaque, cardiomyopathie obstructive, infarctus récent du myocarde, insuffisance cardiaque sévère), d'hypokaliémie, d'HTA sévère non contrôlée ou d'hyperthyroïdie.
- Corticoïdes inhalés : effets systémiques possibles, en particulier lors de traitements à forte dose ou au long cours. Ils ne doivent pas être associés aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex. : kétoconazole, ritonavir...).

- Anticholinergiques : à utiliser avec prudence chez les patients ayant une hypertrophie de la prostate (risque de rétention urinaire), un antécédent ou un risque de glaucome par fermeture de l'angle. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), les anticholinergiques ne seront utilisés que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel.

Voir également le RCP des médicaments.

Effets indésirables

- β -2 agonistes : tachycardie, hypokaliémie, céphalées, palpitations, tremblements, toux, angor.
- Anticholinergiques : le plus souvent sécheresse buccale (en général transitoire et d'intensité légère), mais aussi constipation (parfois sévère) ou rétention aiguë d'urine. L'administration par nébulisation peut déclencher un glaucome aigu par fermeture de l'angle.
- Corticoïdes inhalés : candidose oropharyngée (qui peut être évitée en se rinçant la bouche après chaque inhalation), enrouement, augmentation du risque de pneumonie, risque accru de fracture osseuse non vertébrale (en particulier si fortes doses), cataracte, syndrome de Cushing et symptômes cushingoïdes (fortes doses), troubles psychiatriques ou comportementaux.

Voir également le RCP des médicaments.

Annexe 7. Réhabilitation respiratoire

LA REHABILITATION RESPIRATOIRE COMPREND DEUX COMPOSANTES PRINCIPALES : LE RE-ENTRAÎNEMENT A L'EXERCICE ET L'ÉDUCATION THERAPEUTIQUE.

1 Indication

- Indiquée chez tous les patients à partir du stade II (modéré, VEMS < 80 %) ;
- Présentant :
 - une incapacité respiratoire : dyspnée (échelle MMRC), intolérance à l'exercice ;
 - un handicap d'origine respiratoire : réduction des activités sociales (personnelles ou professionnelles) en rapport avec l'altération de l'état de santé.
- En l'absence de contre-indication cardio-vasculaire au réentraînement à l'exercice (en particulier angor instable ou infarctus du myocarde récent), d'une instabilité sévère de l'état respiratoire (acidose respiratoire non compensée) ou d'une affection rendant impossible le réentraînement à l'exercice.
- Chez les patients en état stable ou au décours d'une hospitalisation pour exacerbation.
- Possible chez les patients ayant une BPCO très sévère, sous OLD ou VNI et chez les sujets âgés.
- La motivation facilite l'adhésion au programme.

2 Évaluation et mise en œuvre

- Elle est précédée d'une évaluation standardisée des déficiences, incapacités et désavantage psychosocial (ou handicap)

L'évaluation clinique et paraclinique standardisée permet de personnaliser le programme ([tableau 9](#)).

Tableau 9. Évaluation standardisée précédant la mise en place de la RR

Évaluation clinique	
<u>ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL : HISTOIRE DU POIDS, IMC, IMPEDANCEMETRIE SI BESOIN</u>	<u>PRONOSTIC FONCTIONNEL ET VITAL (IMC < 21 FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITE)</u>
<u>ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ET DE LA DÉPRESSION : ENTRETIEN STANDARDISÉ ET/OU AUTOQUESTIONNAIRE HAD*</u>	<u>SCORE HAD SIGNIFICATIF QUAND > 11 POUR ANXIÉTÉ OU DÉPRESSION</u> <u>TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR PEUT JUSTIFIER UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX</u> <u>SUIVI NECESSAIRE</u>
<u>ÉVALUATION DU TABAGISME ET/OU DE LA PRISE DE CANNABIS</u>	<u>EXPERIENCES D'ARRÊTS ET DE RECHUTES</u> <u>MOTIVATION AU SEVRAGE</u> <u>MESURE DU CO DANS L'AIR EXPIRE</u>
<u>ÉVALUATION DE L'EXPOSITION ACTUELLE OU PASSEE AUX AÉROCONTAMINANTS PROFESSIONNELS</u>	<u>POURSUITE OU NON DE L'ACTIVITÉ</u>
<u>DIAGNOSTIC ÉDUCATIF</u>	<u>GESTION DE LA MALADIE CHRONIQUE ET DE SON TRAITEMENT</u>
<u>TEST DE MARCHÉ DE 6 MINUTES (TM6)</u>	<u>MESURE DE LA DISTANCE PARCOURUE EN 6 MINUTES,</u> <u>TEST STANDARDISÉ AVEC MESURE DE LA SPO₂*, ÉVALUATION DE LA DYSPNÉE ET DE LA FATIGUE MUSCULAIRE</u>
<u>GAZOMETRIE ARTÉRIELLE DE REPOS</u>	
<u>ÉVALUATION MUSCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE</u>	<u>FORCE DE PREHENSION, FORCE ET ENDURANCE DES QUADRICEPS PAR TESTS FONCTIONNELS OU DYNAMOMETRIE</u>
<u>SEVERITÉ DU HANDICAP</u>	
<u>QUALITÉ DE VIE</u>	<u>QUESTIONNAIRE SAINT GEORGES PAR EXEMPLE OU QUESTIONNAIRES COURTS TYPE VQ11, SPÉCIFIQUE DE LA MALADIE RESPIRATOIRE</u>
<u>EFR COMPLÈTE INCLUANT LA PLETHYSMOGRAPHIE ET ÉPREUVE FONCTIONNELLE D'EXERCICE (EFX)</u>	<u>SELON BESOIN (BILAN OPTIMAL EN SITUATION STABLE)</u>
<u>ECG D'EFFORT AVEC MESURE DE LA SPO₂ ET ÉVALUATION DE LA DYSPNÉE</u>	<u>DES QUE POSSIBLE</u>
<u>FORCE DES MUSCLES INSPIRATOIRES</u>	<u>PRESSION INSPIRATOIRE MAXIMALE</u>

* HAD : HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION, **SPO₂ : SATURATION PULSÉE DE L'HÉMOGLOBINE EN OXYGÈNE

■ Elle comprend les aspects suivants, adaptés aux besoins de chaque patient :

- composantes de la réhabilitation respiratoire :
 - techniques de drainage bronchique, travail en endurance et renforcement des muscles périphériques, renforcement spécifique des muscles respiratoires,
 - mise en œuvre de séances éducatives (collectives ou individuelles) pour maintenir les acquis ([annexe 9](#)) ;
- associées à :
 - sevrage tabagique ou à défaut réduction dans un premier temps, si non obtenu précédemment ([annexe 5](#)),
 - bilan nutritionnel et adaptation des apports nutritionnels (annexe 8), contrôle de la consommation d'alcool,
 - prise en charge psychologique et traitement antidépresseur en cas de syndrome dépressif confirmé,
 - prise en charge sociale.

- Elle nécessite une implication du patient :
 - information des bénéfices de la RR et de l'engagement nécessaire pour les obtenir ;
 - définition avec lui des objectifs à atteindre ;
 - information sur la nature, les risques et le cahier des charges du programme de RR ;
 - remise au patient d'un programme personnalisé.
- Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire et une coordination des professionnels :
 - le pneumologue ou le médecin de médecine physique et de réadaptation coordonne le plan de traitement réalisé par l'équipe pluridisciplinaire de RR.
 - les professionnels concernés sont décrits dans le [tableau 10](#).

Tableau 10. Répartition des rôles et composantes de la réhabilitation respiratoire

Professionnels et intervenants	Actes de pratique/actions réalisées
Médecin de médecine physique et de réadaptation et/ou pneumologue	107. Prescription des modalités de la réhabilitation et coordination transdisciplinaire
Kinésithérapeute*	108. Entraînement des muscles locomoteurs, réentraînement des membres inférieurs et supérieurs, exercices d'endurance, avec ou sans oxygénothérapie (SaO ₂ ≥ 90 %) 109. Réentraînement des muscles inspiratoires 110. Désencombrement bronchique par la méthode de modulation du flux expiratoire
Pneumologue, MPR Médecin traitant, Autres professionnels de santé : kinésithérapeute, diététicien(ne) infirmier(e) Tabacologue, psychologue Moniteur d'activités physiques	111. Diagnostic éducatif** 112. Programme d'éducation thérapeutique adapté** : connaissance de la maladie, importance du sevrage tabagique, traitement de fond et de crise, signes avant-coureurs d'une décompensation, gestion de l'activité physique, de la sexualité
Médecin généraliste, pneumologue, tabacologue, infirmier(e), kinésithérapeute, diététicien(ne), addictologue	113. Suivi du sevrage tabagique 114. Suivi des autres addictions (cannabis, alcool)
Médecin du travail si nécessaire	115. Suivi de l'exposition professionnelle le cas échéant
Psychologue	116. Soutien psychologique : thérapie cognitivo-comportementale, groupes de parole
Psychiatre	117. Diagnostic et traitement antidépresseur si besoin
Diététicien(ne)	118. Bilan nutritionnel et suivi : maintenir ou augmenter la masse musculaire, contrôler la perte de poids, adapter les apports nutritionnels au patient, au réentraînement à l'exercice
Moniteur d'activités physiques	119. Activités physiques adaptées
Assistante sociale, services sociaux	120. Prise en charge selon besoin
Associations de patients ²³	121. Activités physiques, soutien psychologique, conseils, formation continue et aide à l'éducation thérapeutique

* *LE KINESITHERAPEUTE DOIT SOUSCRIRE A DES OBLIGATIONS DE FORMATIONS ET DE MOYENS : AVOIR LES COMPETENCES EN REHABILITATION RESPIRATOIRE, DISPOSER DE MATERIEL DE DESENCOMBREMENT BRONCHIQUE.*

** *PROFESSIONNEL OU STRUCTURE FORMES A L'EDUCATION THERAPEUTIQUE.*

²³ Associations de patients : <http://www.ffaair.org/>, <http://www.bpc0-asso.com/>

3 Modalités de la réhabilitation respiratoire

- Elle sera réalisée à des heures et dans des lieux qui conviennent au patient.
- La réhabilitation respiratoire peut se faire²⁴ :
 - dans un établissement de santé : hospitalisation complète (patients polypathologiques et/ou problèmes psychologiques et/ou sociaux, dans les suites d'une exacerbation), hôpital de jour, soins externes ;
 - dans une structure de proximité : cabinet médical et/ou de kinésithérapie, structures de réhabilitation coordonnées si possible en réseau ;
 - au domicile du patient.
- Le patient reçoit une information écrite, expliquée et négociée avec lui.
- Il est recommandé de débiter la réhabilitation par un stage (regroupement et coordination des professionnels) qui sera suivi d'un programme de réhabilitation à long terme (cf. suivi).
- En cas de RR en ambulatoire, tous ces acteurs ou une majorité d'entre eux peuvent intervenir, s'intégrer dans un réseau de santé, structure facilitant la mise en place, la coordination, l'interaction transdisciplinaire et le maintien des acquis.
- En l'absence de structure de RR (centre, structure ambulatoire, réseau), la coordination des différents professionnels est assurée par le pneumologue.
- Dans tous les cas le partage et la circulation des informations entre le prescripteur et les professionnels impliqués sont indispensables : le patient est au centre de la coordination et peut faire circuler les informations à travers un dossier commun partagé.

4 Suivi à long terme après un stage de réhabilitation respiratoire

- Objectif : entretenir les bénéfices acquis après le stage de RR pendant plusieurs années et toute la vie durant.
- Moyens : utiliser les structures mobilisées (médicales ou paramédicales, réseau, associations de patients) avec une coordination si possible par le pneumologue ou le MPR.
- Contenu :
 - activité physique régulière (autonome, associations de patients ou de loisirs) ;
 - éducation thérapeutique ;
 - accompagnement psychosocial ;
 - suivi nutritionnel.
- Adhésion : identifier les facteurs de non-adhésion au programme de réhabilitation respiratoire :
 - non-adhésion aux autres traitements ;
 - tabagisme persistant ;
 - perception de la maladie, bien-fondé des traitements ;
 - difficultés de gestion des activités de la vie quotidienne ;
 - isolement social.

Le rôle des professionnels, l'importance de l'entourage et des associations de patients ont été démontrés dans l'adhésion au traitement.

- Évaluation :
 - clinique : dyspnée, fatigue, échelle MMRC, niveau d'activité physique, retentissement psychosocial, poids ;
 - test de marche de 6 minutes, si possible au moins une fois par an ;
 - EFR une fois par an, EFX si disponible.

²⁴ L'annuaire des structures de réhabilitation respiratoire est disponible sur le site de la SPLF : <http://splf.org/groupe/calveole/carte-av.html>

QUESTIONNAIRE MESURANT LA QUALITE DE VIE VQ11²⁵

Mme, Mlle, M. :

Date :

Les phrases suivantes expriment des sentiments sur les conséquences d'une maladie respiratoire. Pour chacune, cochez l'intensité qui vous correspond le mieux maintenant. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.

		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
1	Je souffre de mon essoufflement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
2	Je me fais du souci pour mon état respiratoire	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
3	Je me sens incomprise(e) par mon entourage	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
4	Mon état respiratoire m'empêche de me déplacer comme je le voudrais	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
5	Je suis somnolent(e) dans la journée	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
6	Je me sens incapable de réaliser mes projets	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7	Je me fatigue rapidement dans les activités de la vie quotidienne	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
8	Physiquement, je suis insatisfait(e) de ce que je peux faire	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
9	Ma maladie respiratoire perturbe ma vie sociale	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10	Je me sens triste	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
11	Mon état respiratoire limite ma vie affective	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

CALCULER LES SCORES

Score fonctionnel : somme des 3 réponses



Score psychologique : somme des 4 réponses



Score relationnel : somme des 4 réponses



²⁵ Ninot G, Soyez F, Fiocco S, Nassih K, Morin AJS, Prefaut C. Le VQ11, un questionnaire de qualité de vie spécifique à la BPCO utilisable en clinique. Rev Mal Respir 2010;27(5):472-81.

1. DÉTECTER une mauvaise qualité de vie liée à la santé (QVLS)

Interprétation du score total du VQ11 pour UN PATIENT BPCO :

11	22	55
Min	Mauvaise QVLS	Très mauvaise QVLS Max
	<p>122. Interprétations possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • méconnaissance sur la BPCO • mauvaise gestion de la maladie (routine et/ou exacerbation) • risque de comorbidités (dépression et/ou anxiété) • mauvaise communication avec un soignant <p>123. Conséquences possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • risque d'exacerbation • faible observance • développement de conduites à risque pour la santé 	

Annexe 8. État nutritionnel

1 Critères diagnostiques de dénutrition

Les critères diagnostiques de la dénutrition chez un patient ayant une BPCO sont différents des critères de dénutrition modérée ou sévère de la population générale. Le dosage de l'albuminémie n'est pas recommandé car il n'est pas assez sensible et est influencé par l'état inflammatoire de ces patients.

L'évaluation de l'état nutritionnel chez le patient porteur de BPCO repose sur :

- la courbe de poids ;
- le poids en rapport avec le poids idéal ;
- le calcul de l'index de masse corporelle (IMC) ;
- l'indice de masse maigre.

Une vigilance étroite voire une prise en charge nutritionnelle seront mises en place en cas de IMC < 21 kg/m² et/ou une perte de poids de 10 % en 6 mois, ou un indice de masse non grasse < 25^e percentile.

Une impédancemétrie est utile pour dépister une baisse de la masse maigre chez les patients dont l'IMC est compris entre 21 et 26.

Les situations ou facteurs de risque de dénutrition chez le patient BPCO sont :

- VEMS < 50 % de la valeur prédite ;
- exacerbations fréquentes ;
- tabagisme ;
- veuvage, solitude ;
- état dépressif ;
- ≤ 2 repas par jour ;
- ≥ 3 médicaments par jour ;
- constipation ;
- problèmes bucco-dentaires ;
- revenus insuffisants ;
- régimes restrictifs.

2 Critère de surpoids et obésité

Le diagnostic de surpoids ou d'obésité repose sur les critères ci-dessous :

- surpoids : IMC > 25 ;
- obésité : IMC > 30 ;
- obésité morbide : IMC > 40.

3 Adaptation du régime alimentaire

- Augmentation des apports caloriques et protidiques en cas de réentraînement à l'exercice ou toute mise en place d'activité physique adaptée chez les patients qui ont un IMC bas. Il est nécessaire de fragmenter les prises alimentaires (collation ou goûter) car les repas copieux sont mal tolérés chez certains patients.
- Si dénutrition : dans un premier temps, conseils pour enrichir les repas puis proposer la prescription de compléments nutritionnels oraux, hyperénergétiques et hyperprotéinés. La nutrition entérale peut être proposée en cas d'échec ou en cas de dénutrition sévère.
- Si surpoids, conseils pour modifier le régime alimentaire afin de maintenir la masse musculaire et diminuer la masse grasse. Il ne faut pas chercher à faire maigrir les patients BPCO.

Annexe 9. Éducation thérapeutique

L'**éducation thérapeutique** est une dimension de la stratégie de prise en charge de la BPCO. Elle s'inscrit dans le parcours de soins du patient²⁶. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic ou à tout autre moment de l'évolution de la maladie en fonction des besoins éducatifs du patient et de son acceptation.

L'éducation thérapeutique vise à faire acquérir au patient (en lien avec son entourage) des compétences lui permettant de gérer sa maladie, de réaliser lui-même les gestes liés aux soins, de prévenir les complications évitables et de s'adapter à sa situation.

Pour faciliter l'accès à l'ETP, elle peut être réalisée :

- soit par une équipe multiprofessionnelle formée à l'ETP²⁷, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient nécessite l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé (au mieux dans le cadre de la réhabilitation respiratoire) ;
- soit par un ou plusieurs professionnels de santé s'ils sont formés à l'ETP, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient ne nécessite pas l'intervention d'emblée d'une équipe ou que l'accès à un programme d'ETP est impossible du fait de l'absence d'offre sur le territoire, de l'éloignement du domicile du patient, de l'état de santé du patient.

1. Elle s'appuie sur les quatre étapes suivantes :

1.1. Élaborer un diagnostic éducatif

- Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
- Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
- Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

1.2. Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

1.3. Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelles ou collectives ou en alternance

- Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- Réaliser les séances.

²⁶ Code de la santé publique, articles L.1161-1 à L.116-6 :

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000020892069&idSectionTA=LEGISCTA000020892071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100804>

²⁷ Décret n° 2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. Journal officiel; 4 août 2010.

1.4. Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

2. Modalités

- L'ETP concerne le patient et son entourage.
- L'éducation thérapeutique est proposée sous la forme de séances dédiées (collectives ou individuelles).
- Elle peut être proposée et réalisée en consultation, lors d'une hospitalisation, en visite à domicile, dans le cadre du programme de réhabilitation respiratoire, d'un centre spécifique ou d'un réseau de soins proche du domicile du patient.
- Elle se déroule avec une alternance de sessions éducatives et de périodes de vie à domicile, et peut débiter par un stage dans le cadre de la réhabilitation respiratoire.

Annexe 10. Autres traitements des malades très sévères (stade IV) et/ou insuffisants respiratoires chroniques graves

L'insuffisance respiratoire chronique est définie par une hypoxémie chronique diurne au repos avec une pression artérielle en oxygène < 70 mmHg (9,3 kPa) retrouvée à deux mesures des gaz du sang à au moins 3 semaines d'intervalle.

Elle est qualifiée de grave ou sévère quand PaO_2 ²⁸ ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) ou < 60 mmHg (8 kPa) avec des signes d'insuffisance ventriculaire droite ou une polyglobulie ; elle indique dans ce cas une oxygénothérapie de longue durée.

1 Traitement de l'insuffisance respiratoire chronique grave

Les indications relèvent du spécialiste.

5.1 Oxygénothérapie²⁹

■ Oxygénothérapie de longue durée (OLD) :

- indiquée si :
 - PaO_2 diurne ≤ 55 mmHg sur 2 mesures à 3 semaines d'intervalle ;
 - Ou si PaO_2 diurne comprise entre 56 et 59 mm Hg, si l'un ou l'autre des éléments suivants est présent :
 - signes cliniques de cœur pulmonaire chronique (CPC) et/ou diagnostic avéré d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (pression artérielle pulmonaire moyenne > 25 mm Hg mesurée lors d'un cathétérisme droit),
 - désaturations artérielles en O_2 nocturnes sans relation avec un syndrome d'apnée du sommeil (SaO_2 < 90 % plus de 30 % du temps d'enregistrement),
 - polyglobulie (Ht > 55 %) ;
- bénéfique si la durée est > 15 heures/jour ;
- la prescription précise le type de matériel délivrant l'oxygène, le mode de raccordement de l' O_2 au patient, le débit d' O_2 pour préserver une SaO_2 ≥ 92 %, débit au repos, à l'effort et nocturne et la durée de prescription³⁰ ;
- le contrôle gazométrique artériel sera fait à 3 mois de la mise en route puis 2 fois par an ou plus si aggravation ;
- la surveillance par le pneumologue doit être au moins semestrielle (si état stable) mais plus rapprochée si détérioration de l'état clinique ou si aggravation de la SpO_2 en air ambiant entre 2 consultations ; elle repose sur les gaz du sang en air ambiant et sous oxygène : le but de l'OLD est d'obtenir une PaO_2 ≥ 60 mmHg au repos et/ou une SaO_2 > 90 %.

²⁸ PaO_2 : pression artérielle en oxygène.

²⁹ Les modalités de remboursement sont décrites dans la Liste des Produits et Prestations Remboursables qui est en cours de réévaluation.

³⁰ Une charte régit les relations entre le patient et le prestataire (<http://ffaair.org/pdf/charte.pdf>) .

- le prescripteur s'assurera de l'observance, notamment la durée de prise et la tolérance clinique (céphalées témoins d'hypercapnie). Cette surveillance lui permet de réévaluer l'indication et le débit de l'oxygénothérapie.
- Oxygénothérapie de déambulation :
 - indication : chez les patients sous OLD, l'oxygénothérapie de déambulation permet de préserver la mobilité du patient et donc une activité physique dans des conditions optimales d'oxygénation. Il n'y a pas d'indication chez les malades ne justifiant pas d'une OLD même s'il existe une désaturation à l'exercice avec $Sa O_2 < 90 \%$;
 - elle améliore ainsi la qualité de vie chez les patients sous OLD prêts à l'utiliser en dehors de chez eux ;
 - le débit à l'exercice est fixé en conditions réelles par oxymétrie avec le dispositif en visant à maintenir si possible une SpO_2 minimale de 90 % lors d'une marche au rythme usuel du patient ;
 - le choix de l'équipement sera adapté aux besoins du patient (nombre d'heures et débit d'oxygène).
- Oxygénothérapie de déambulation dans le cadre d'une réhabilitation respiratoire :
 - elle peut être indiquée, en dehors des indications de l'OLD, chez les patients qui présentent une désaturation en oxygène au niveau d'activité physique pour le réentraînement ($SpO_2 < 90 \%$) ;
 - une évaluation initiale permet de définir si le patient est répondeur :
 - diminution d'au moins 1 point sur l'échelle visuelle analogique de dyspnée,
 - augmentation du périmètre de marche au TM6 de 10 %,
 - augmentation du temps d'endurance.Elle ne sera pas poursuivie après le programme de réhabilitation respiratoire.
- Oxygénothérapie nocturne : non indiquée en dehors de l'OLD (après avoir recherché un syndrome d'apnée du sommeil selon la clinique).
- Déplacements des patients sous OLD : ils doivent être préparés avec le prestataire.

5.2 Ventilation assistée chez l'adulte

Les indications de la VNI sont discutées au cas par cas et relèvent de décisions multidisciplinaires.

- Ventilation non invasive (VNI) :
 - soit en situation d'échec de l'OLD, une VNI à domicile est proposée si :
 - signes cliniques d'hypoventilation alvéolaire nocturne,
 - $PaCO_2 > 55$ mmHg,
 - et notion d'instabilité clinique (fréquence élevée d'hospitalisations) ;
 - soit au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë ayant nécessité une VNI.
- Ventilation invasive (VI) : si impossibilité de sevrage après hospitalisation ou échec de la VNI.
- Surveillance :
 - le prescripteur effectue une surveillance régulière clinique, oxymétrique et gazométrique artérielle ;
 - le prestataire rend compte de l'observance (durée moyenne de ventilation) et de la tolérance du patient pour le matériel (masque, humidification, paramètres de réglage) ;

Cette surveillance permet au prescripteur de réévaluer l'indication et les paramètres de la ventilation.

5.3 Précautions de sécurité de l'administration d'oxygène à domicile

- L'installation doit se faire dans de bonnes conditions de sécurité pour le patient et l'entourage, sous la responsabilité du prestataire.
- Une évaluation des risques liés à l'environnement ou à un mésusage est effectuée avec si besoin information du prescripteur.
- La persistance avérée par le patient fumeur du non-respect des règles de sécurité peut justifier l'arrêt de la prescription d'O₂.
- Les consignes de sécurité sont rappelées sur la fiche individuelle des bouteilles d'oxygène.

5.4 Suivi de la tolérance de l'oxygénothérapie

Le médecin généraliste, l'infirmière, le prestataire et les autres intervenants éventuels surveillent la survenue de :

- céphalées si hypercapnie ;
- signes d'inconfort dû au matériel : masque, humidificateur, paramètres de réglage ;
- lésions muqueuses liées à la sécheresse des sécrétions ;
- contamination bactérienne des dispositifs d'humidification.

5.5 Le traitement de l'hypertension pulmonaire et du cœur pulmonaire

Le diagnostic d'hypertension pulmonaire et de cœur pulmonaire est clinique et doit être évoqué devant :

- des œdèmes périphériques (en l'absence d'autre cause) ;
- une turgescence jugulaire ;
- des modifications des bruits du cœur.

Le traitement repose sur l'OLD et les diurétiques pour les œdèmes.

Les traitements suivants ne sont pas recommandés :

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
- bloqueurs des canaux calciques ;
- α bloquants ;
- digoxine.

5.6 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical peut concerner :

- la résection d'une bulle d'emphysème ;
- la réduction du volume pulmonaire ;
- la transplantation pulmonaire.

2 Rôle des professionnels et autres intervenants

2.1. Rôle du prestataire³¹

Le prestataire doit fournir les consommables et le matériel nécessaire selon le type de forfait prescrit, et assurer les prestations techniques, les prestations administratives et générales :

- prestations techniques : livraison des matériels, mise à disposition pour leur usage à domicile, information technique correspondante, désinfection du matériel, maintenance technique curative et préventive comprenant le respect des exigences d'entretien du constructeur et la surveillance de l'état du matériel à domicile (y compris matériovigilance), service d'astreinte 24 heures/jour et 7 jours/semaine ;
- prestations administratives : gestion du dossier administratif du patient, de la continuité des prestations ;
- prestations générales :
 - conseil, information, fourniture d'explications au patient et à l'entourage, comprenant notamment les consignes visant le renforcement de la sécurité,
 - visites régulières à domicile pour le suivi du traitement tous les 2 à 4 mois pour tous les patients quel que soit leur âge ou plus fréquemment en fonction des besoins,
 - échange d'informations sur le traitement avec les médecins (traitant et prescripteur) et les auxiliaires médicaux en charge du patient : le lien entre le prestataire et le médecin généraliste doit être renforcé pour que celui-ci adresse systématiquement les informations du suivi.

2.2. Rôle de l'infirmière

L'infirmier(ère) assure une surveillance de l'état général du patient et en particulier de son état respiratoire et cardiaque, les soins chez les patients sous oxygénothérapie et les malades ventilés ; il(elle) s'assure des mesures d'hygiène du matériel d'oxygénothérapie et participe à l'éducation thérapeutique.

2.3. Rôle du kinésithérapeute

Le kinésithérapeute suit l'état respiratoire et l'encombrement du patient. Il intervient dans l'éducation thérapeutique : désencombrement bronchique, apprentissage de la toux, ventilation dirigée. Il participe au programme de réhabilitation respiratoire et favorise l'entretien des acquis en cherchant à autonomiser le patient par la mise en place d'activités physiques adaptées, individuelles ou de groupe.

2.4. Autres professionnels et intervenants

Outre les professionnels impliqués dans les stades plus précoces de la maladie, les réseaux de santé, les associations de patients et les services sociaux peuvent constituer des intervenants essentiels en cas d'OLD ou de ventilation mécanique.

³¹ Les bonnes pratiques de dispensation à domicile de l'oxygène (BPDOM) doivent respecter les conditions décrites dans l'arrêté publié au Journal officiel du 25 novembre 2000 « Arrêté du 17 novembre 2000 relatif aux bonnes pratiques des dispensations à domicile de l'oxygène à usage médical » Fascicule spécial n° 2000/12bis, p.1-37.

Annexe 11. Prise en charge des exacerbations

Ce guide du parcours de soins est centré sur la prise en charge ambulatoire.

1 Critères d'hospitalisation

- sujet âgé (> 70 ans).
- présence de comorbidités.
- stade de gravité de la BPCO (≥ III).
- signes cliniques ou gazométriques de gravité immédiate (tableau 11)

Tableau 11. Signes cliniques ou gazométriques de gravité immédiate

Appareil respiratoire	Appareil cardio-vasculaire	Appareil neurologique	Gaz du sang
124. Dyspnée de repos	131. Tachycardie > 110/min	136. Agitation	141. Soit aggravation par rapport à des données antérieures 142. Soit : • hypoxémie < 55 mmHg (7,33 kPa) • hypercapnie > 45 mmHg (6 kPa) • acidose ventilatoire
125. Cyanose	132. Troubles du rythme	137. Confusion	
126. SpO ₂ < 90 %	133. Hypotension	138. Obnubilation	
127. Usage des muscles respiratoires accessoires	134. Marbrures	139. Coma	
128. Respiration abdominale paradoxale	135. Œdèmes des membres inférieurs	140. Asterixis	
129. FR > 25/min			
130. Toux inefficace			

FR : fréquence respiratoire

- dégradation rapide.
- augmentation marquée des symptômes (dyspnée de repos) ou dégradation majeure par rapport à l'état de base (cyanose, œdèmes des membres inférieurs).
- échec du traitement initial.
- exacerbations fréquentes ou épisode récent d'évolution défavorable.
- difficulté diagnostique.
- patient isolé, aides à domicile insuffisantes.

2 Examens complémentaires complets en ambulatoire

- Selon l'état clinique du patient : radiographie de thorax, ECG si comorbidité et pour aider au diagnostic (embolie pulmonaire, arythmie, insuffisance cardiaque droite).
- NFS (polyglobulie ou saignement).
- Examen de crachat : non recommandé en 1^{re} intention ; à réaliser en cas de recherche de germes particuliers, après des exacerbations répétées.
- Ionogramme (hyponatrémie ou hypokaliémie associées), glycémie.

3 Adapter le traitement

Seule la prise en charge ambulatoire est décrite dans ce guide.

5.7 Les bronchodilatateurs sont le traitement de choix

- Augmentation des doses ou de la fréquence d'administration des bronchodilatateurs de courte durée d'action : β-2-mimétiques de préférence.

- Si non utilisé, ajout d'un anticholinergique jusqu'à amélioration des symptômes.
- Le choix du mode d'administration par inhalateur ou par nébulisation est variable selon les recommandations ; il dépend de la dose nécessaire, de la capacité du patient à utiliser le dispositif.
- Durée du traitement : jusqu'à l'amélioration des symptômes.
- Si les symptômes persistent malgré une posologie maximale, l'hospitalisation doit être envisagée.

5.8 Les glucocorticoïdes par voie orale

- Indiqués si VEMS < 50 % ou si l'augmentation importante de la dyspnée retentit sur les activités de la vie quotidienne.
- Surtout réservée aux services d'urgence.
- En cure courte à dose faible : prednisolone, 30 mg pendant 7 à 10 jours.

5.9 Les antibiotiques

- Ne sont pas systématiques : recommandés en cas de franche purulence verdâtre des crachats, et/ou une dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos.
- Le choix de l'antibiotique dépend du stade de la BPCO apprécié, en l'absence de résultats d'EFR, sur l'existence et l'importance d'une dyspnée, toujours évaluée en dehors de toute exacerbation.
- La durée de l'antibiothérapie est classiquement de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne). Certains antibiotiques ont une durée de traitement plus courte.

Tableau 12. Exacerbations de BPCO : indications et choix de l'antibiothérapie

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
En l'absence de résultats d'EFR	Résultats EFR connus		
Absence de dyspnée	VEMS > 50 %	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50 %	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou céfopodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine ³²
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30 %	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) ³³

* L'émergence de souches sécrétrices de bêta-lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation.

Remarque : compte tenu des études, aucune hiérarchisation des molécules n'a pu être établie au sein de chaque groupe.

La survenue d'un échec thérapeutique d'une antibiothérapie bien conduite impose d'éliminer une infection parenchymateuse par la radiographie de thorax, et de rechercher une infection due à *P. aeruginosa* chez les patients présentant une BPCO évoluée.

³² En comparaison aux autres antibiotiques, la télichromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si les autres antibiotiques proposés ne peuvent être prescrits.

³³ Les fluoroquinolones antipneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

La moxifloxacine par voie orale est réservée au traitement des exacerbations aiguës de BPCO lorsque aucun autre antibiotique ne peut être utilisé. La moxifloxacine intraveineuse n'a pas d'AMM pour l'exacerbation de BPCO.

Tableau 13. Schémas d'administration préconisés pour les antibiotiques recommandés dans les exacerbations des Bronchopneumopathies Chroniques Obstructives

Antibiotiques	Posologies
Pénicillines A	Amoxicilline PO : 1 g x 3/j Amoxicilline/acide clavulanique PO (rapport 8/1) : 1 g x 3/j (dose exprimée en amoxicilline)
Céphalosporine de deuxième génération orale	Céfuroxime-axétil PO : 250 mg x 2/j
Céphalosporines de troisième génération orales	Cefpodoxime-proxétil PO : 200 mg x 2/j Céfotiam-hexétil PO : 400 mg x 2/j
Céphalosporines de troisième génération injectables	Ceftriaxone IV/IM/SC : 1 à 2 g x 1/j - Durée de traitement : 5 jours Céfotaxime IV : 1 à 2 g x 3/j
Synergistine	Pristinamycine PO : 1 g x 3 / j ; à prendre au moment des repas Durée de traitement : 4 jours
Kétolide	Télichromycine PO : 800 mg x 1/j – Durée de traitement : 5 jours
Macrolides	Azithromycine PO : 500 mg le premier jour, puis 250 mg les 4 jours suivants Durée de traitement : 5 jours Érythromycine : IV : 1 g x 3 à 4/j ; PO : 1 g x 3/j Clarithromycine PO (standard) : 500 mg x 2/j Clarithromycine PO (cp à libération prolongée) : 1 g x 1/j. Durée de traitement : 5 jours Josamycine PO : 1 g x 2/j Roxithromycine PO : 150 mg x 2/j Spiramycine : IV : 1,5 MUI x 3/j ; PO : 6 à 9 MUI/j en 2 ou 3 prises
Fluoroquinolone antipneumococcique	Lévofloxacine PO : 500 mg x 1/j Moxifloxacine PO : 400 mg x 1/j

PO : per os (voie orale) ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané

* Le céfixime n'est pas conseillé compte tenu de son manque d'efficacité sur le pneumocoque.

Les choix de l'antibiotique et de la voie d'administration dépendent de la gravité de la maladie et du terrain (cf. tableaux des choix antibiotiques).

Hors durée précisée dans le tableau ci-dessus, la durée du traitement antibiotique des exacerbations de BPCO est classiquement de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne)³⁴

³⁴ NB : Dans la mesure où l'information contenue dans les autorisations de mise sur le marché des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard sur les interactions médicamenteuses.

Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur les sites Internet de :

- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) : www.afssaps.fr

- l'Agence européenne des médicaments (EMA) : www.ema.europa.eu

5.10 La nécessité d'une oxygénothérapie impose le recours à l'hospitalisation

En cas d'hospitalisation, la coordination du suivi à la sortie est essentielle

5.11 Le patient et/ou l'entourage doivent recevoir l'information appropriée³⁵

- pour comprendre son traitement : médicament, dose, technique d'inhalation ;
- pour savoir comment prévenir une nouvelle exacerbation : arrêt du tabac, vaccinations, connaissance des symptômes annonciateurs ;
- en cas de réhabilitation respiratoire, le patient doit être informé de son contenu et de sa planification ;
- si une oxygénothérapie de courte durée (1 mois renouvelable trois fois) est nécessaire ou chez le patient sous oxygénothérapie de longue durée :
 - l'ordonnance précise le type d'appareil, la méthode d'administration, le débit au repos, à l'effort et nocturne, la durée minimale de 15 heures/jour,
 - lors de l'initiation de l'OLD ou de la VNI, les coordonnées du prestataire, d'un réseau de soins, sont remises par écrit,
 - l'intervention des services sociaux peut être nécessaire,
 - les rendez-vous sont planifiés avec les professionnels concernés : infirmier(e), kinésithérapeute, prestataire, diététicien(ne) ;
- les coordonnées de l'association de patients locale seront remises au patient ;
- un plan d'action écrit est remis au patient.

5.12 Le médecin traitant est informé :

- de la date de sortie de l'hôpital ;
- du compte rendu d'hospitalisation ;
- du traitement en cours.

5.13 Selon l'organisation locale :

- prise en charge par un réseau de soins ;
- intervention d'une infirmière spécialisée.

³⁵ [Haute Autorité de Santé. Comment prévenir les ré-hospitalisations après une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ? Points clés, solutions et organisation des parcours. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2014.](#)

Annexe 12. Liste des participants

Groupe de travail

Les déclarations d'intérêts des membres du groupe de travail ont été examinées par le comité de gestion des conflits d'intérêts de la HAS qui a donné un avis favorable à la participation de ces experts au groupe de travail.

D^f Samy Bendaya, médecin de médecine physique et de réadaptation, Paris
D^f Brigitte Bouchet-Benezech, pneumologue tabacologue, Albi
D^f Christian Bianchi, médecin généraliste, Cazaubon
M. Didier Billet, kinésithérapeute, Tassin
D^f Martial Botebol, médecin généraliste, Beure
P^f Jean-Louis Demeaux, médecin généraliste, Bordeaux
P^f Jean-Dominique Dewitte, pneumologue médecin du travail, Brest
D^f Anne-Laure Laprerie, cardiologue, Lyon
D^f Laure Fiquet, médecin généraliste, Rennes
M. Gilles Heno, infirmier tabacologue, Vannes
P^f Dominique Huas, médecin généraliste, Vendôme
M^{me} Morgane Meyer, diététicienne, Strasbourg
D^f Christian Michel, médecin généraliste, Strasbourg
M. Alain Murez, Fédération française des associations et amicales de malades, insuffisants ou handicapés respiratoires, FFAAIR, Lognes
D^f Jacques Piquet, pneumologue, Montfermeil
M^{me} Françoise Radier-Pontal, pharmacien, Montpellier
M^{me} Anne Raimbault, infirmière, Quintin
M. Bertrand Selleron, kinésithérapeute, Olivier
D^f Bruno Stach, pneumologue, Valenciennes

Pour la HAS

D^f Caroline LATAPY, chef de projet, service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades
M^{me} Stéphanie LECLERC, chef de projet, service évaluation économique et santé publique
M^{me} Catherine GUISLAIN, assistante, service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades
M^{lle} Isabelle LE PUIL, assistante, service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

Groupe de lecture

D^f Michel Aujoulat, médecin généraliste, Ploezal
D^f Anne-Marie Baqué-Gensac, médecin généraliste, Amélie-les-Bains
D^f Marie-France Baudoin, médecin généraliste, Bouzonville
M. Marc Beaumont, kinésithérapeute, Morlaix
D^f Agnès Bellocq, pneumologue, Paris
M. Michel Cabillic, kinésithérapeute respiratoire, Nantes
D^f Paul Calmels, médecine physique et réadaptation, Saint-Étienne
D^f Clément Charra, médecin généraliste, Ladoix-Serrigny
D^f Jean-Michel Chavaillon, pneumologue, médecine interne, Antibes
D^f Robert Clavel, pneumologue, Montpellier
D^f Joël Cogneau, médecin généraliste, Saint-Avertin
P^f Bertrand Dautzenberg, pneumologue, Paris
D^f Didier Debieuvre, pneumologue, Vesoul
M. Patrick Diani, représentant de patients de la FFAAIR³⁶, Maurecourt
D^f Éric Drahi, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye
D^f François Dumel, médecin généraliste, Audincourt

³⁶ Fédération française des associations et amicales de malades, insuffisants ou handicapés respiratoires.

D^r Fabien Fourcade, médecin généraliste, Mauvezin
D^r Paul Frappé, médecin généraliste, Le Chambon-Feugerolles
D^r Rémi Gauthier, explorations fonctionnelles, Amiens
D^r Marie-France Gérard, médecin généraliste, Vichemey
Pr Christian Ghasarossian, médecin généraliste, Palaiseau
D^r Marc Grohens, psychiatre, Clamart
M. Jean-François Hilaire, kinésithérapeute, Villeneuve-d'Ascq
D^r Philippe Hild, médecin généraliste, Altkirch
D^r Alain Hirschauer, médecin généraliste, Malestroit
D^r Sarath Houn, médecin généraliste, Trets
D^r Marc Hung, médecin généraliste, Villeneuve-sur-Lot
D^r Aline Hurtaud, médecin généraliste, Tinquieux
M. Bernard Idoux, directeur des soins, Saales
D^r Laurent Jacob, médecin généraliste, Beaugency
M^{me} Corinne Kerangall, représentant de patients, FFAAIR
D^r Gérard Labbé, médecin généraliste, Saint-Romain-de-Colbosc
D^r Gérard Lalanne, médecin généraliste, Mont-de-Marsan
D^r Jean-Marie Larrieu, médecin généraliste, Saint-Médard-en-Jalles
M^{me} Estelle Le Gallic, diététicienne, Saint-Herblain
D^r Marie-France Le Goaziou, médecin généraliste, Lyon
D^r Anne-Marie Lehr-Drylewicz, médecin généraliste, Avoine
D^r Éric-Joseph Levy, médecin généraliste, Puy-l'Évêque
D^r Jean-Yves Limeul, médecin généraliste, Rennes
D^r Frédéric Masure, pneumologue, Reims
D^r Laurent Moreau, pneumologue, Nancy
D^r Joël Ohayon, cardiologue, Bordeaux
P^r Jean-Claude Pairon, médecin du travail, Créteil
D^r Jean-Marc Pauly, médecin généraliste, Rodemack
D^r Jean Perriot, pneumologue et tabacologue, Clermont-Ferrand
D^r Jean-Marc Perruchini, médecine physique et réadaptation, Dijon
P^r Jean-Marie Polu, pneumologue, président de l'Association régionale d'aide aux insuffisants respiratoires de Lorraine, ARAIRLOR, Messein
M. René-Pierre Pournot, représentant de patients, FFAAIR, Jouy-le-Moutier
D^r Patrick Prual, médecin généraliste, Rennes
D^r Anne-Marie Puel, médecin généraliste, Paris
M. Remi Remondière, santé publique, kinésithérapeute, Vitry-Sur-Seine
D^r Pierre Robin, médecin généraliste, Marseille
D^r Frédéric Romieu, médecin généraliste, Joigny
D^r Rose-Marie Rouquet, pneumologue tabacologue, Toulouse
D^r Jean-Claude Souлары, médecin généraliste, Dechy
D^r Pascale Surpas, pneumologue, Charnay
D^r Françoise Tattevin, médecin généraliste, La Chapelle-Caro
D^r Ludovic Thieffry, médecin généraliste, Seclin
D^r Michel Varroud-Vial, diabétologue, Corbeil-Essonnes
D^r Daniel Veale, pneumologue, réhabilitation, Isère
D^r Raymond Wakim, médecin généraliste, Paris
D^r Stéphane Zambelli, médecin généraliste, Horgues

Pour la HAS

Service Évaluation des médicaments, Évaluation des dispositifs, Évaluation des actes professionnels, Documentation Information des publics et Évaluation économique et santé publique

Annexe 13. Références

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de pneumologie de langue française. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique CHAMPIX® - Pfizer. Saint-Denis: Afssaps; 2008.

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/2b34c98d80258bb7c bf85ca49fe76337.pdf

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de pneumologie de langue française. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; 2010.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Antibiotherapie-par-voie-generale-dans-les-infections-respiratoires-basses-de-l-adulte-Mise-au-point>

American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, European Respiratory Society, Qaseem A, Wilt TJ, *et al.* Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update. *Ann Intern Med* 2011;155(3):179-91.

British Columbia Medical Association, Ministry of Health Services. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines and protocols advisory committee. Victoria; Vancouver: British Columbia; 2011.

<http://www.bcguidelines.ca/pdf/copd.pdf>

Canadian Thoracic Society, O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, *et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease;

2008 update, highlights for primary care. *Can Respir J* 2008;15(Suppl A):1A-8A.

Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease. Vue d'ensemble des recommandations pour la prise en charge ambulatoire de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) 2009.

http://www.goldcopd.com/Userfiles/GOLD_At-a-Glance_Pocket_Reference/GOLD_out_card_2009_French_WM.pdf

Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2010.

<http://www.goldcopd.com/guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=989>

Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. Calendrier vaccinal détaillé 2011-2010.

<http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal-detaille-2010.html>

Haute Autorité de Santé. Insuffisance respiratoire chronique grave de l'adulte secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive. Guide affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-009_insuf-bpco-guide_sans_lap.pdf

Haute Autorité de Santé. CHAMPIX (varénicline). Intérêt clinique en seconde intention dans le sevrage tabagique après échec des traitements nicotiniques de substitution. Synthèse d'avis de la commission de la transparence. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/synthese_davis_champix_-_ct-6677_2009-09-22_15-52-30_590.pdf

Haute Autorité de Santé. Quelle place pour les bronchodilatateurs de longue action dans le traitement de la BPCO ? Fiche bon usage du médicament. Mise à jour mai 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_bum_bpc_210408.pdf

Haute Autorité de Santé. SERETIDE DISKUS 500/50 ig/dose (fluticasone/salmétérol), corticoïde et bronchodilatateur de longue durée d'action. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/synthese_davis_seretide_diskus_ct-5503.pdf

Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bloomington: ICSI; 2011.
http://www.icsi.org/chronic_obstructive_pulmonary_disease_2286.html

National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. NICE public health guidance 10. London: NICE; 2008.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PH010guidance.pdf>

National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). This guideline partially updates and replaces NICE clinical guideline 12. London: NICE; 2010.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf>

Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Actualisation 2003. Argumentaire. Rev Mal Respir 2003;20(3 Cah 2).

[SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE. RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE SUR LA PRISE EN CHARGE DE LA BPCO \(MISE A JOUR 2009\). ARGUMENTAIRES. REV MAL RESPIR 2010;27\(SUPPL 1\).](#)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN : 978-2-11-128523-1