

# BPCO

Mono, double ou triple thérapie ?



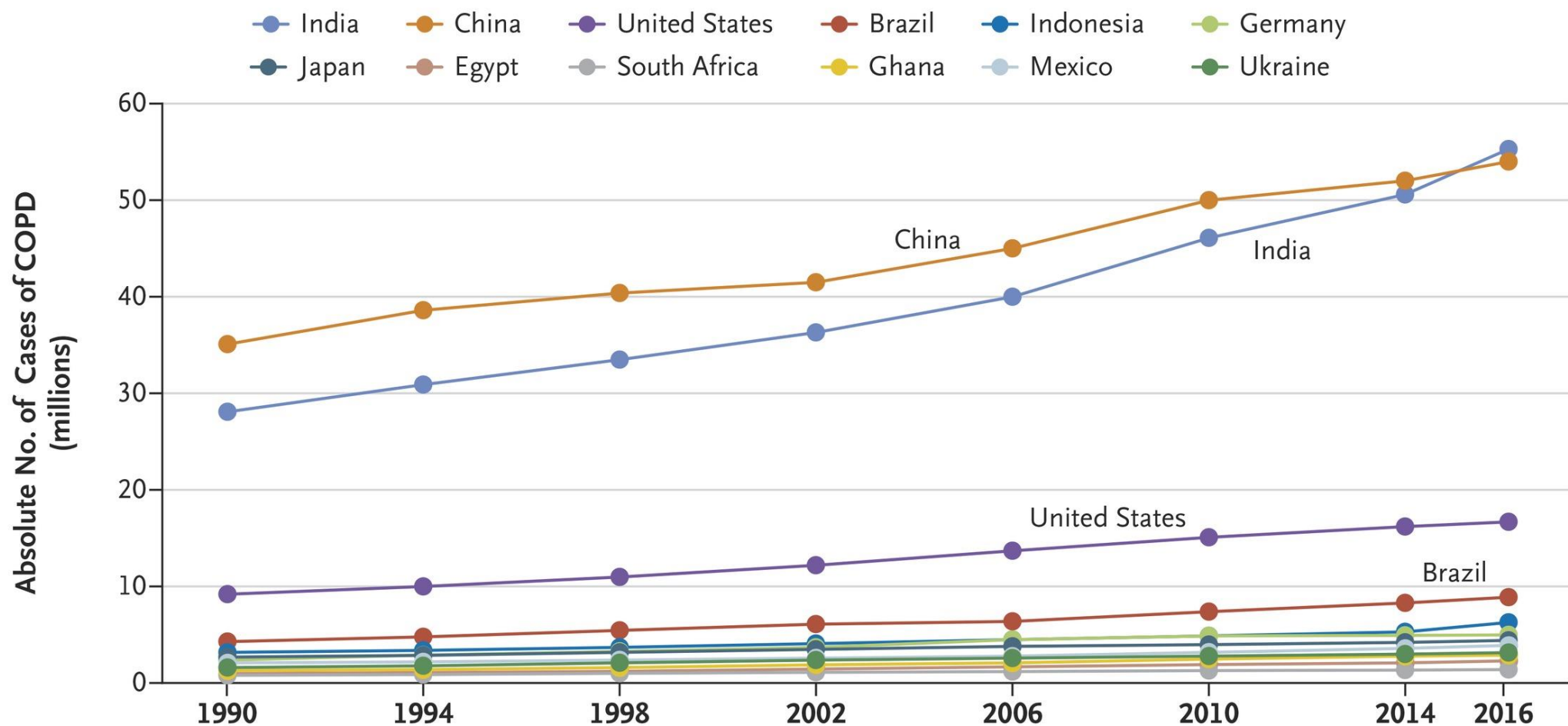
# Plan – BPCO: 1,2,3 thérapie?

- BPCO : épidémiologie
- BPCO : diagnostic
- BPCO : pronostic
- BPCO : classification GOLD 2019 - ABCD
- BPCO : traitement médicamenteux
- BPCO : corticoïdes inhalés et éosinophiles
- Messages pour la pratique

# Sources

- © 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)
- BPCO. Guide de poche. Edition Juillet 2018. Société suisse de pneumologie.
- Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019;381:1257-66. September 26, 2019.
- European Respiratory Journal. 01 December 2018; volume 52, issue 6. Plusieurs articles sur la place des ICS dans la BPCO.
- Vogelmeier, C.F., Kostikas, K., Fang, J. *et al.* **Evaluation of exacerbations and blood eosinophils** in UK and US COPD populations. *Respir Res* **20**, 178 (2019) doi:10.1186/s12931-019-1130-y. Published 07 August 2019.
- WISDOM. 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
- FLAME. Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34.
- IMPACT. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671-80.
- TRIBUTE. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, *et al.* Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076-84.

## Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Selected Countries, 1990–2016.



Celli BR, Wedzicha JA. N Engl J Med 2019;381:1257-1266

Prévalence mondiale estimée en 2016

~ 250 millions de cas

~ 3,4% (sur 7,4 milliards d'habitants en 2016)

3e cause de mortalité mondiale en 2016

~ 3,17 millions décès dont 90% dans les pays à bas et moyen revenus

~ 5% de tous les décès au niveau mondial

THE NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# BPCO : fraction attribuable au tabac

## Pays développés

Hommes : 80%

Femmes : 65%



## Pays en développement

Hommes : 50%

**Femmes : 20%**



Eisner MD, et al. Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:693-718

# BPCO : prévalence en Suisse

~ 400'000 cas soit ~ 5%

## SPALDIA (2002, 30-73 ans) (réversibilité pas testée)

Toute la population (stades 1-4): 10%

Toute la population (stades 2-4): **5.1%**

Chez les Fumeurs: 6.3% de SO (stades 1-4)

Chez les Non fumeurs: 3.4% de SO (stades 1-4) (asthme? atopie?)

Parmi les SO: 30% Non fumeurs / 70% Fumeurs (ou ex)

P-O. Bridevaux. SAPALDIA 2, ERJ 2010

## Etude PneumoLaus: 6/2014 – 12/2016 (45-85 ans)

SO non réversibles (stades 1-4): **4% dont 19.4% de non-fumeurs**

A. Lenoir, P190, ERS Milan, sept. 2017.

## Spirométries chez généralistes ( $\geq 40$ ans, fumeurs, réversibilité pas testée)

SO (stades 1-4) : 27%

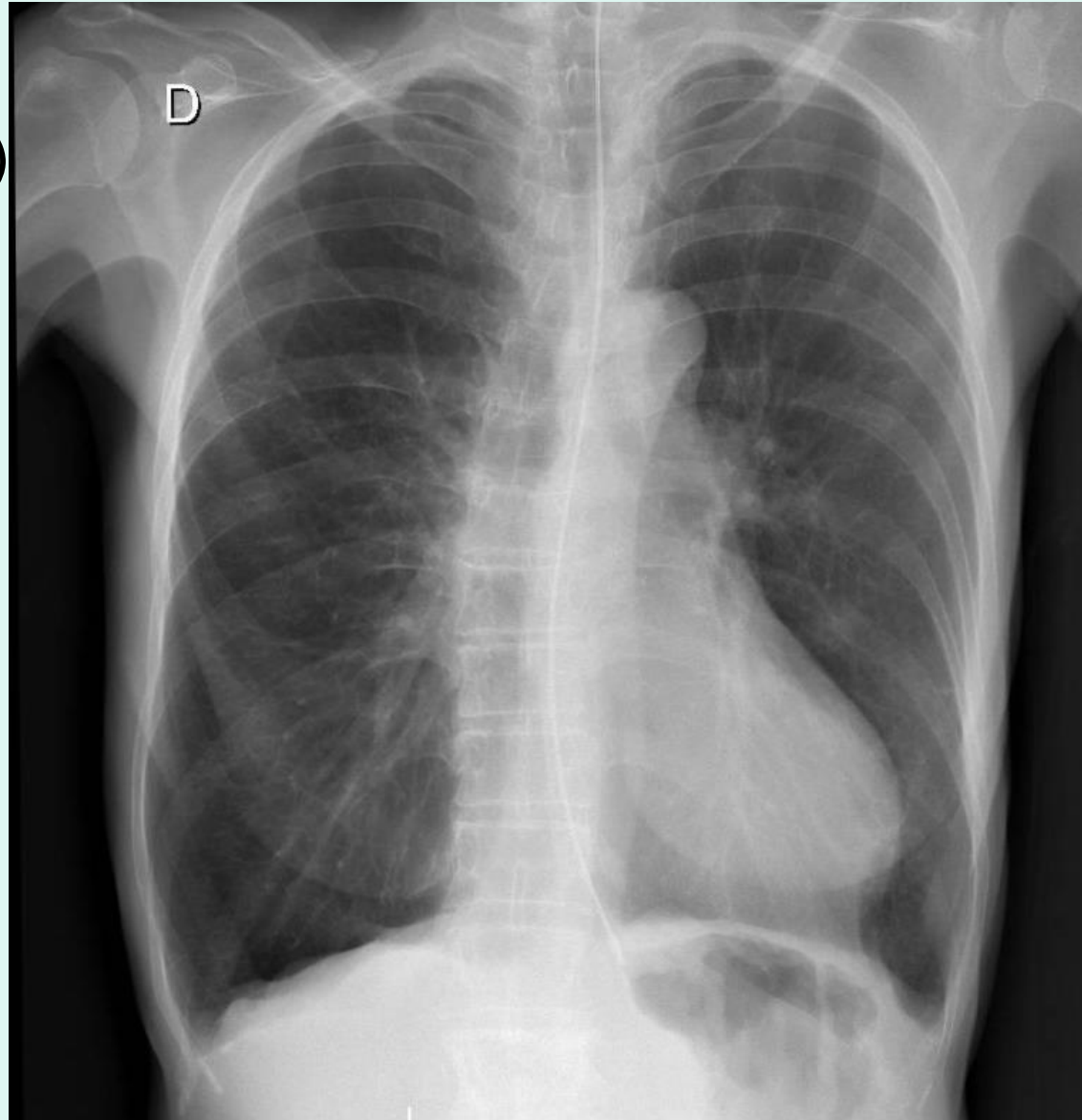
SO (stades 2-4) : **21%**

Leuppi JD. Respiration, 26.9.2009.

Suisse : ~ 400'000 soit ~ 5%

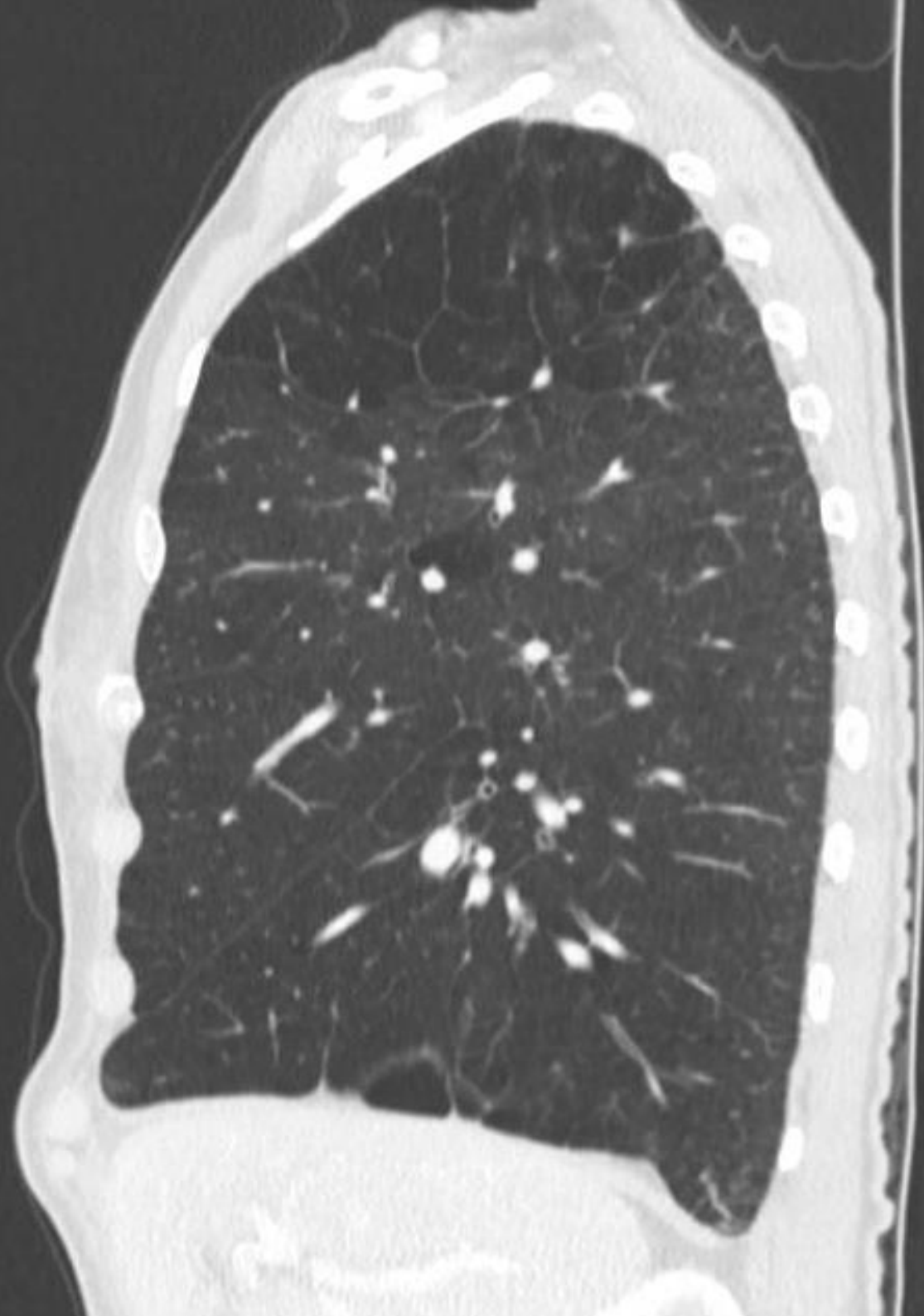
Femme, 1949, fumeuse, hospitalisée le 22.08.16 pour baisse EG et perte poids, dans un contexte d'état dépressif, d'ostéoporose et d'HTA traités, avec cholangite sclérosante

- Dyspnée II-III habituelle
- BMI 14 (43.5 kg, 168.5 cm)
- Hb 132 g/l
- GB 6.1 G/l
- Eosino 1.6% (98/mcl)
- CRP <1
- SpO2 94% à l'air ambiant



CT thoracique du 24 août 2016

- emphysème centrolobulaire
- aux sommets



Femme, 1949, fumeuse, hospitalisée le 22.08.16 pour baisse EG et perte poids, dans un contexte d'état dépressif, d'ostéoporose et de HTA traités, avec cholangite sclérosante

- Dyspnée II (mMRC 2), BMI 14, Hb 132 g/l, Eosino 1.6%
- Emphysème sévère, HTAP (PAPs 47 mmHg)
- *Pas de fonctions pulmonaires*
- *Pas d'AP d'asthme ni d'exacerbations bronchiques*

**Etes-vous d'accord avec le Dg de BPCO et son ttt?**

- **Malnutrition** protéino-énergétique sur **BPCO sévère** avec **emphysème sévère sur tabac** et **HTAP**
- **Stop tabac** (TABAC Stop Center - laser impulsionnel)
- **Traitement de sortie** : Seretide diskus 500 2x1/j et Spiriva 1x/j

# Le diagnostic de BPCO repose sur la spirométrie

On parle de BPCO en présence d'un syndrome obstructif persistant après bronchodilatation

- Soit  $VEMS / CVF < 0.70^*$  (GOLD)
- Soit  $VEMS / CVF$  (ATS/ERS) (LIN<sup>\*\*</sup>)
  - Homme  $< 88\%$  de la norme
  - Femme  $< 89\%$  de la norme

\*CAVE  $>60$  ans et  $<40$  ans

\*\*LIN : limite inférieure de la norme

\*\*LLN : low limit normal

# Réversibilité si...

**$\Delta$  VEMS ou CVF  $\geq 12\%$  et  $\geq 200$  ml**

Par rapport à valeur de base

Salbutamol 400  $\mu$ g (4 b.) après 15 min

Ipratropium 80  $\mu$ g (4 b.) après 45 min

Après avoir arrêté bronchodilatateurs avant

# Test de réversibilité dans la BPCO

- **Ne permet pas de distinguer asthme et BPCO**
- Réversibilité inconstante chez 70% après 1 mois
- Ne permet pas de prédire le bénéfice d'un traitement bronchodilatateur à long terme dans la BPCO (diminution dyspnée et exacerbations, augm. QoL)
- Ni la réponse aux corticoïdes topiques
- Différence minimale cliniquement importante
  - **$\Delta$ VEMS : 100-140 ml ? 5-10% ?**

# Evaluation de sévérité fonctionnelle de la BPCO selon GOLD

VEMS / CVF < 0.70\* et

- I. Légère VEMS  $\geq$  80% prédit
- II. Modérée 50%  $\leq$  VEMS < 80% prédit
- III. **Sévère\*\*** 30%  $\leq$  VEMS < **50%** prédit
- IV. Très sévère VEMS < 30% prédit

\*CAVE >60 ans

<http://www.goldcopd.org>

**\*\* hypoxémie, plus de symptômes, exacerbations, Gram négatifs**

# PRONOSTIC de la BPCO



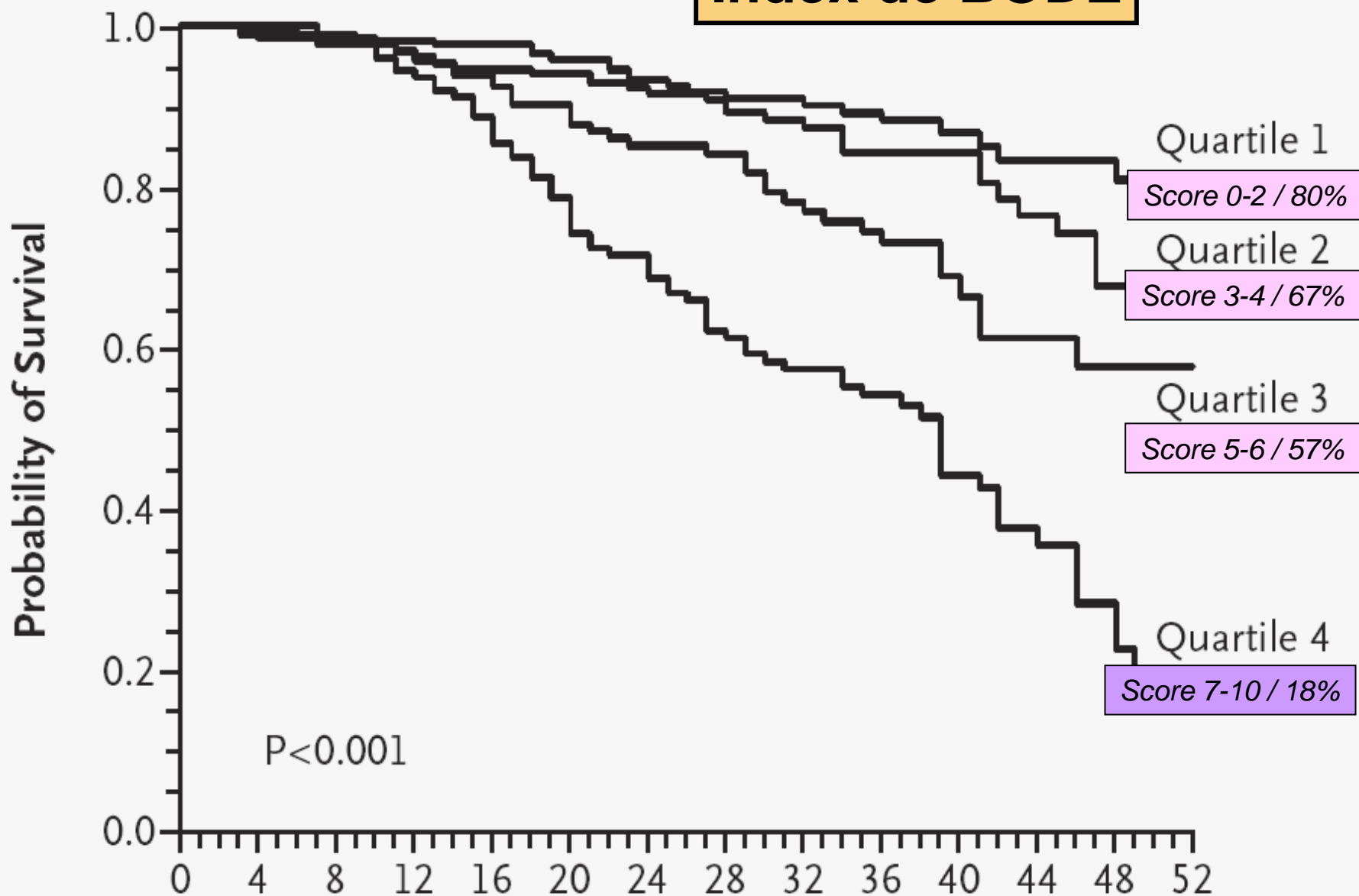
# Index de BODE dans la BPCO

The **B**ody-Mass Index, Airflow **O**bstruction,  
**D**yspnea, and **E**xercise Capacity Index  
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

<b>BMI</b> > 21	0
<b>BMI</b> ≤ 21	1
<b>VEMS</b> post-BD	
>65 %	0
51-65 %	1
35-50 %	2
<35 %	3

<b>DYSPNEE</b>	0-1	0
<i>(MRC modifié)</i>	2	1
	3	2
	4	3
<b>6 MINUTES</b>	>350	0
<i>(mètres)</i>	251-349	1
	151-250	2
	<150	3

A

**Index de BODE***Celli. NEJM. 4 mars 2004.***No. at Risk**

625

611

574

521

454

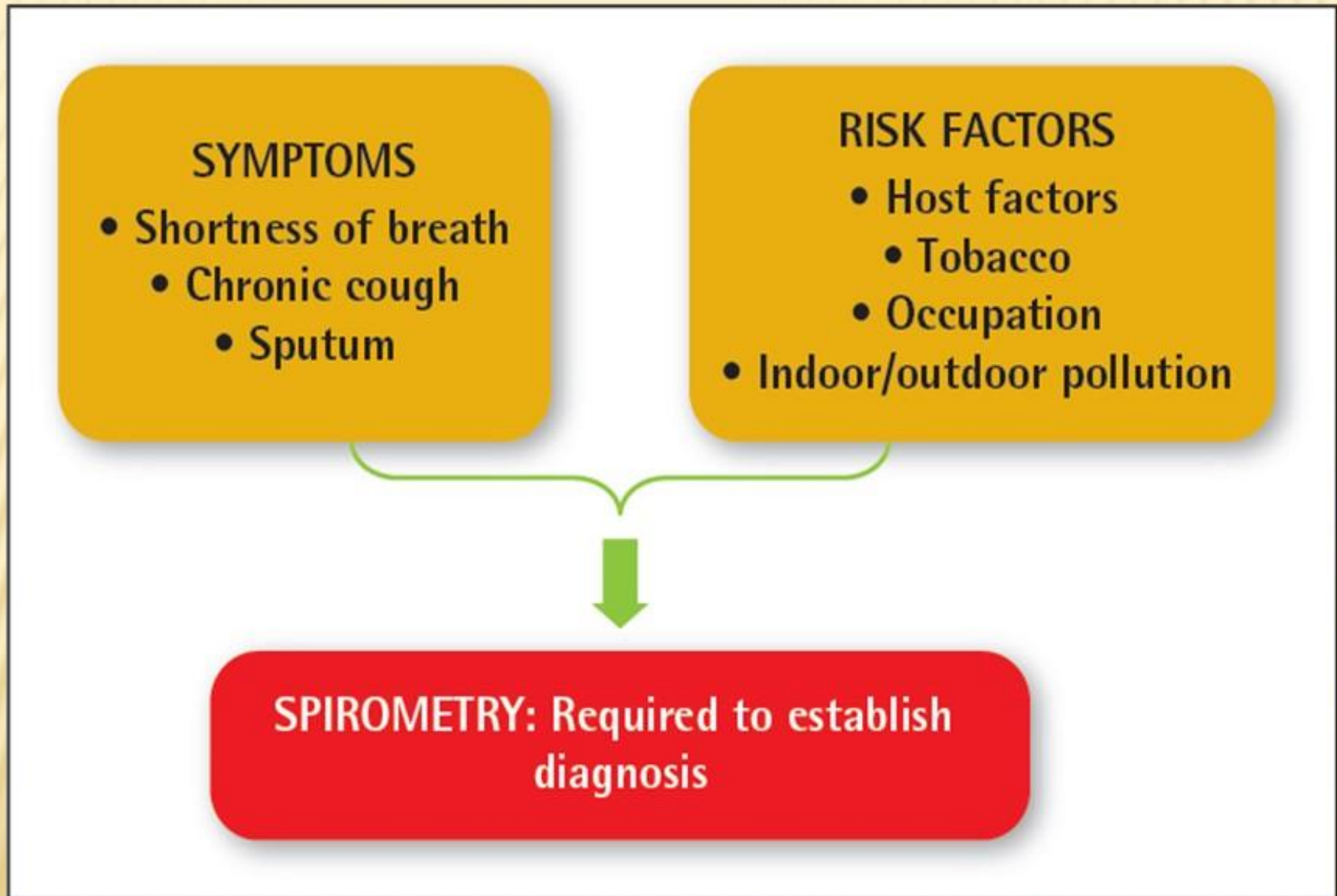
322

273

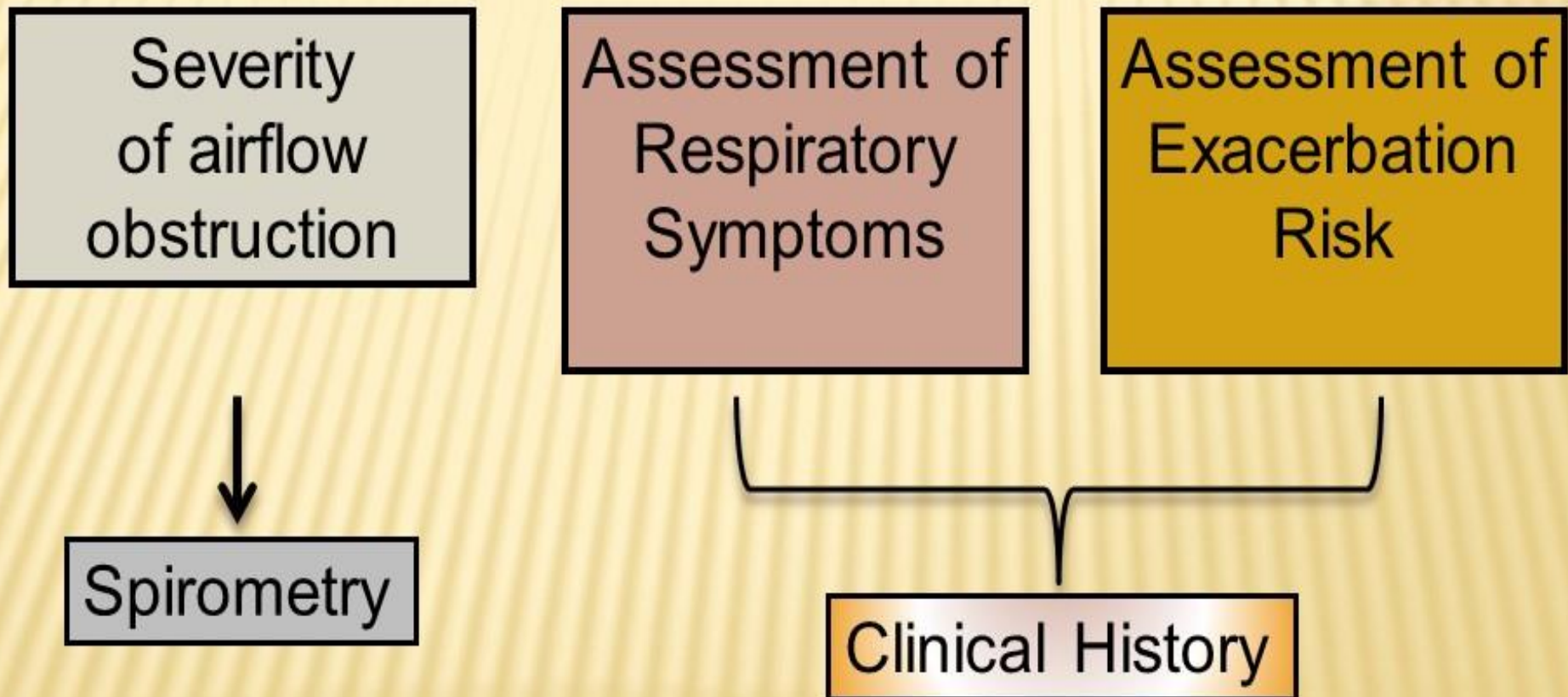
159

80

En pratique quotidienne, la spirométrie est recommandée chez des personnes symptomatiques ou avec facteurs de risque.



# KEYS TO ASSESSING TREATMENT IN COPD



# Echelle de dyspnée mMRC<sup>1</sup> (modified Medical Research Council Dyspnea Scale)

## Degré | Description : le patient / la patiente

- |   |  |
|---|--|
| 0 | s'essouffle seulement lors d'un exercice physique intense  |
| 1 | s'essouffle en marchant vite sur un terrain plat, ou en montant une pente légère   |
| 2 | marche plus lentement sur un terrain plat que les gens du même âge à cause d'essoufflement, ou doit s'arrêter pour reprendre son souffle en marchant à son propre rythme |
| 3 | s'arrête pour reprendre son souffle après avoir marché 100 mètres env. ou quelques minutes sur un terrain plat   |
| 4 | est trop essoufflé(e) pour sortir de chez soi ou s'essouffle en s'habillant ou se déshabillant   |

# COPD Assessment Test (CAT™)<sup>2</sup>

8 questions discriminantes  
qui reflètent le mieux l'état de santé  
respiratoire du patient

	Echelle (Veuillez cocher)							Points
Je ne tousse jamais	0	1	2	3	4	5	Je tousse tout le temps.	
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons.	0	1	2	3	4	5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus).	
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée.	0	1	2	3	4	5	J'ai la poitrine très oppressée.	
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essoufflé(e).	0	1	2	3	4	5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(e).	
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi.	0	1	2	3	4	5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi.	
Je ne suis pas inquieté(e) quand je quitte la mai- son, en dépit de mes problèmes pulmonaires.	0	1	2	3	4	5	Je suis très inquieté(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires.	
Je dors bien.	0	1	2	3	4	5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires.	
Je suis plein(e) d'énergie.	0	1	2	3	4	5	Je n'ai pas d'énergie du tout.	

**Score total de points CAT™**

*10 et plus de points signalent une charge symptomatique élevée.*

Le CAT mesure  
l'impact de la BPCO  
dans la vie quotidienne  
<10 : faible  
**≥10-20 : moyen**  
>20 : important  
>30 : très important

# L'exacerbation de la BPCO, c'est...

- **L'augmentation des symptômes respiratoires** - dyspnée, toux, expectorations – **au-delà des variations quotidiennes** conduisant à un **changement de traitement**
- **Sévérité :**
  - **Légère** : augmentation de la symptomatologie respiratoire contrôlable par un ajustement du traitement de base
  - **Modérée** : nécessité d'ajouter des corticostéroïdes systémiques et/ou des antibiotiques
  - **Sévère** : nécessité d'une hospitalisation ou consultation aux urgences
- **Phénotype « exacerbateur »** :  $\geq 2$  exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère - durant la dernière année
- Le meilleur **prédicteur** d'une exacerbation = antécédents d'exacerbations (phénotype « exacerbateur ») (aussi : RGO, VEMS)

# L'ABCD de la BPCO selon GOLD 2019

Spirometrically  
confirmed  
diagnosis



Assessment of  
airflow limitation



Assessment of  
symptoms/risk of  
exacerbations

Post-bronchodilator  
 $FEV_1/FVC < 0.7$

	<b>FEV<sub>1</sub></b> (% predicted)
<b>GOLD 1</b>	$\geq 80$
<b>GOLD 2</b>	50-79
<b>GOLD 3</b>	30-49
<b>GOLD 4</b>	$< 30$

Exacerbation  
history

$\geq 2$   
or  
 $\geq 1$  leading  
to hospital  
admission

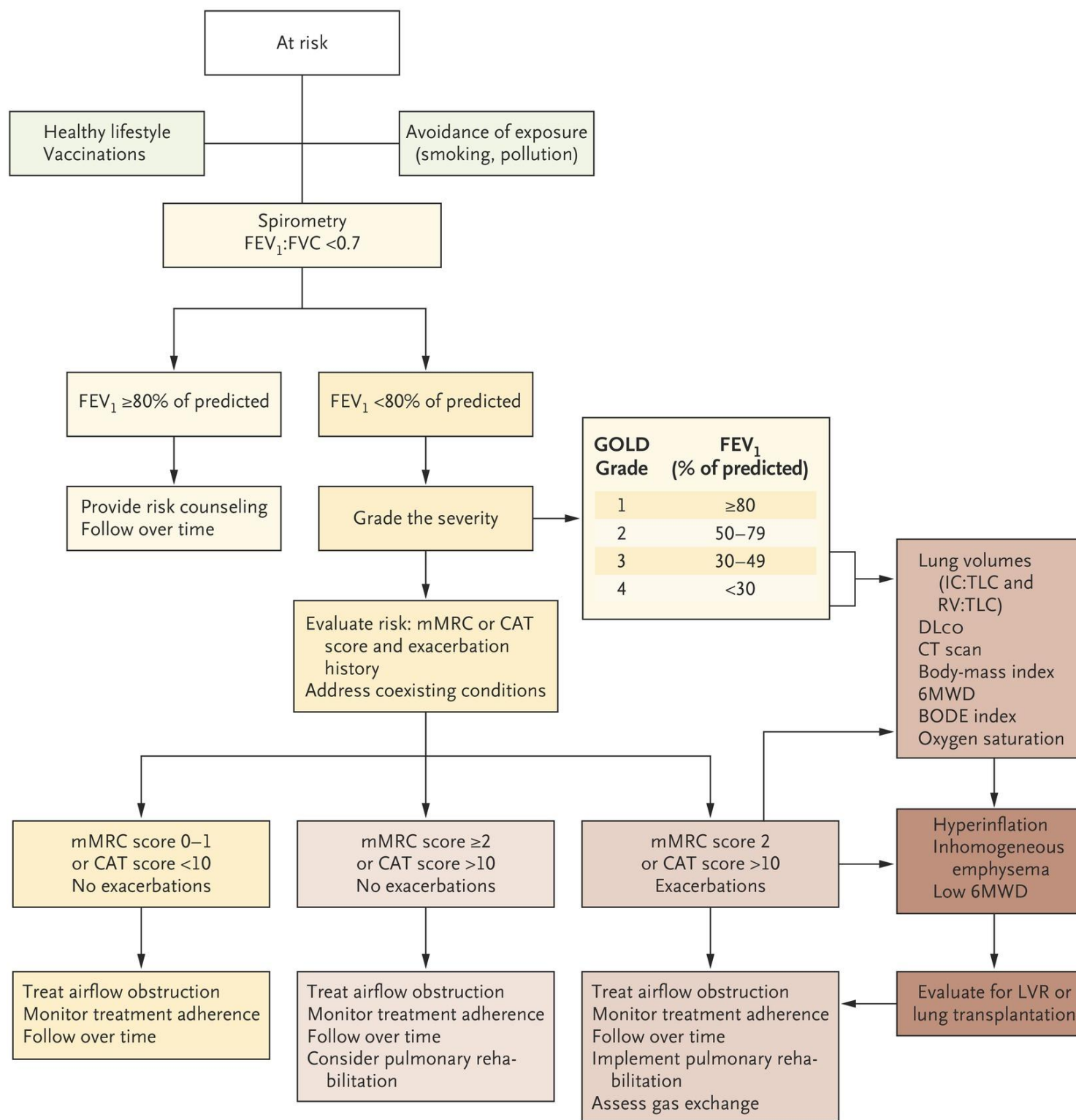
0 or 1  
(not leading  
to hospital  
admission)

<b>C</b>	<b>D</b>
<b>A</b>	<b>B</b>

mMRC 0-1  
CAT  $< 10$

mMRC  $\geq 2$   
CAT  $\geq 10$

Symptoms



# Objectifs thérapeutiques dans la BPCO

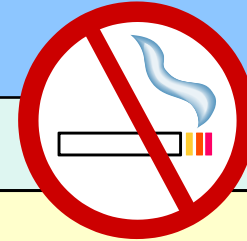
## 1. Réduction des symptômes - améliorer QoL

- **Traiter les symptômes**
- Améliorer la tolérance à l'effort
- Améliorer l'état de santé globale et respiratoire

## 2. Réduction du risque

- (Ralentir le déclin du VEMS)
- (Réduire la mortalité)
- **Eviter les exacerbations**

# Les seuls traitements qui diminuent la mortalité dans la BPCO



## 1. Arrêt du tabac

2. Oxygénothérapie > 16 h/j

3. (Chirurgie de réduction de volume pulmonaire chez certains patients emphysémateux : prédominance aux apex et faible capacité d'effort (N Engl J Med 2003;348:2059-73.)

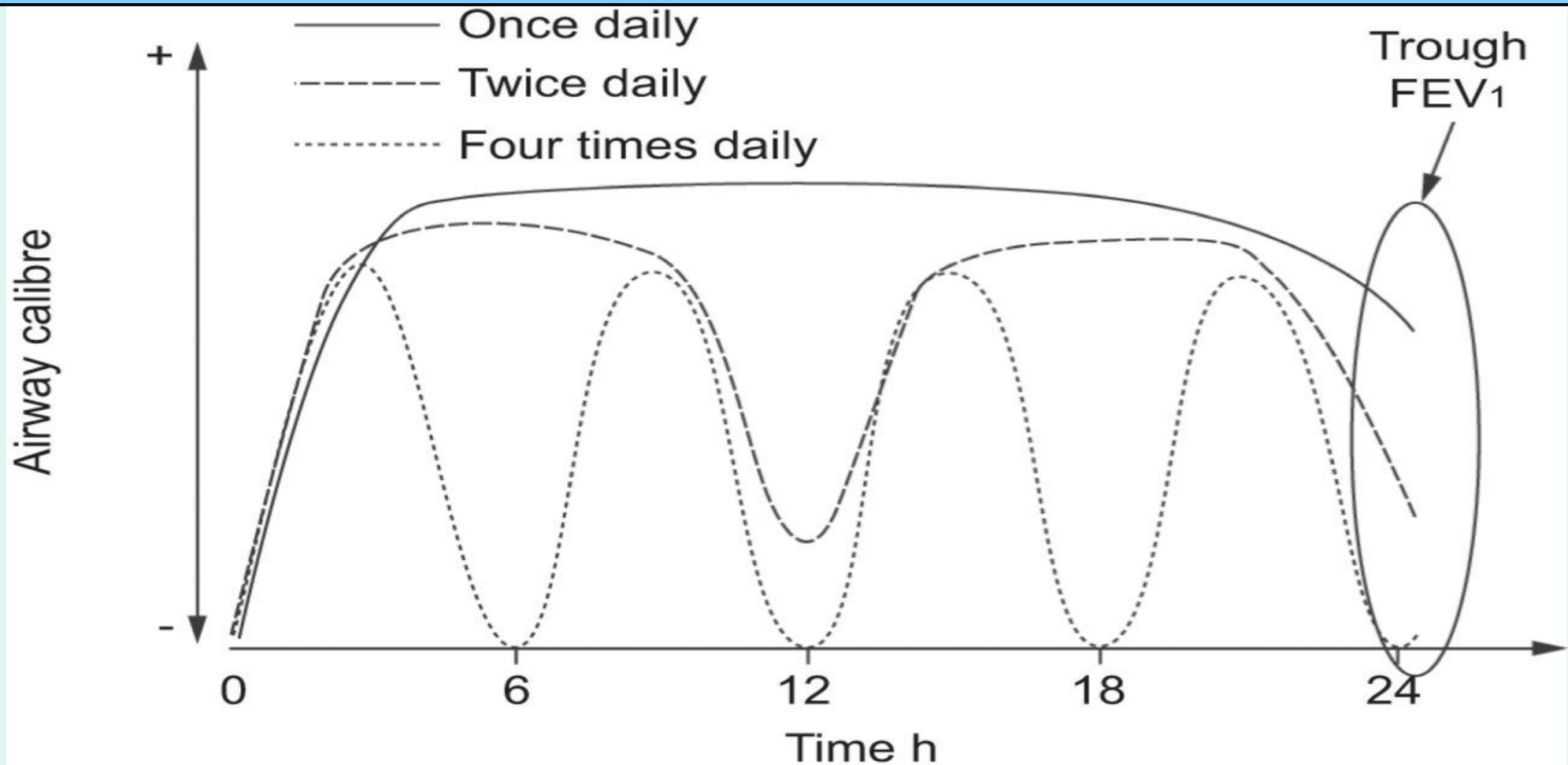
Le traitement de la BPCO est **symptomatique** !

Les **bronchodilatateurs** sont la base du traitement de la BPCO !

Longue durée > courte durée

Double bronchodilatation > simple bronchodilatation

LAMA > LABA



On ne tient plus compte du VEMS pour la prise en charge, mais de la clinique !  
Mais exacerbations surtout chez BPCO GOLD 3 et 4 (VEMS<50%)!

## Evaluer la charge des symptômes et le risque d'exacerbation

Anamnèse d'exacerbations durant les  
12 derniers mois

Symptômes

peu  
mMRC 0–1  
CAT < 10

beaucoup  
mMRC  $\geq 2$   
CAT  $\geq 10$

$\geq 2$  exacerbations  
ou  
 $\geq 1$  exacerbation menant à une  
hospitalisation

C

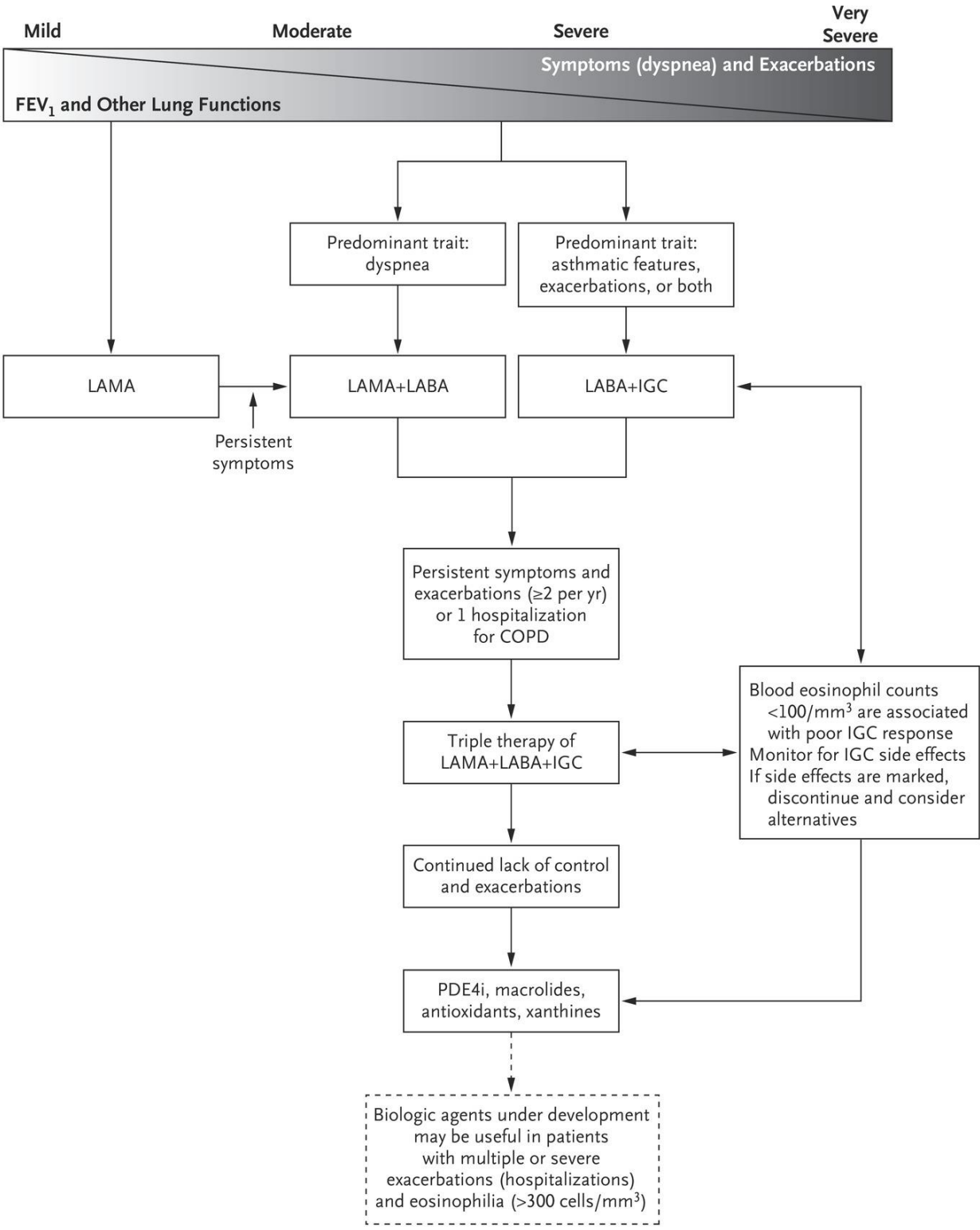
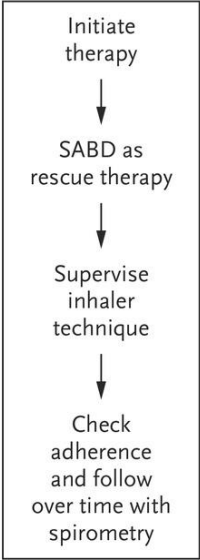
D

0–1 exacerbation  
(sans hospitalisation)

A

B

# Algorithm for Pharmacotherapy in Patients with a Confirmed Diagnosis of COPD.



Mild

Moderate

Severe

Very  
Severe

Symptoms (dyspnea) and Exacerbations

FEV<sub>1</sub> and Other Lung Functions

LAMA

Predominant trait:  
dyspnea

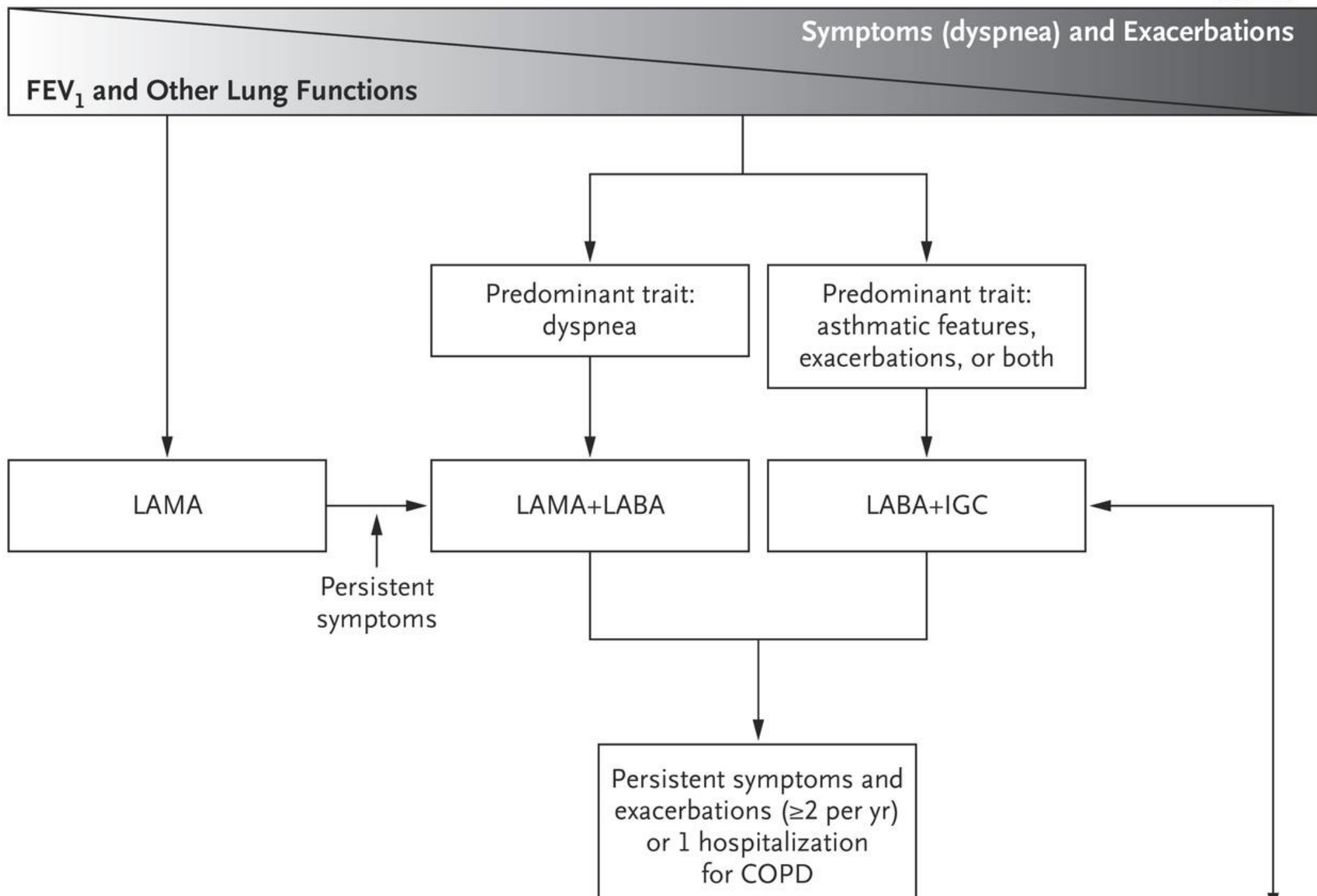
Predominant trait:  
asthmatic features,  
exacerbations, or both

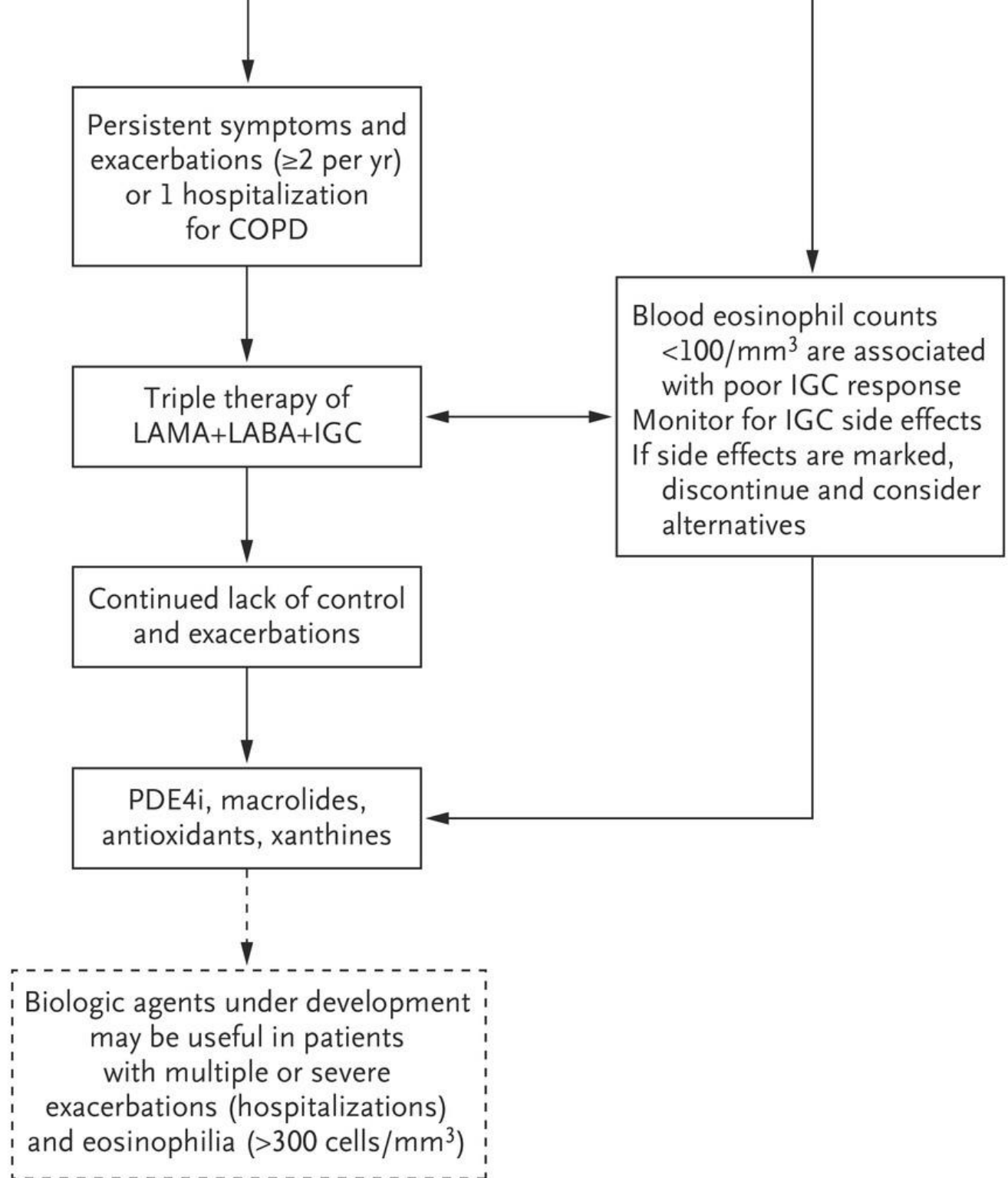
LAMA+LABA

LABA+IGC

Persistent  
symptoms

Persistent symptoms and  
exacerbations ( $\geq 2$  per yr)  
or 1 hospitalization  
for COPD





# FACTORS TO CONSIDER WHEN INITIATING ICS TREATMENT

Factors to consider when initiating ICS treatment in combination with one or two long-acting bronchodilators (note the scenario is different when considering ICS withdrawal):

• STRONG SUPPORT •	• CONSIDER USE •	• AGAINST USE •
<ul style="list-style-type: none"><li>• History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD#</li><li>• ≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year#</li><li>• Blood eosinophils &gt;300 cells/μL</li><li>• History of, or concomitant, asthma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 moderate exacerbation of COPD per year#</li><li>• Blood eosinophils 100-300 cells/μL</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Repeated pneumonia events</li><li>• Blood eosinophils &lt;100 cells/μL</li><li>• History of mycobacterial infection</li></ul>

#despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy (see Table 3.4 and Figure 4.3 for recommendations);

\*note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.

Reproduced with permission of the © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219;  
DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Published 13 December 2018

FIGURE 3.1

# Corticoïdes inhalées et prévention des exacerbations

Symbicort® 200/6  
2x2/j

Seretide® 500  
2x1/j

**Si VEMS < 50%**  
**et  $\geq 2$  exacerbations / an**  
**(antibiotiques ou/et corticoïdes)**

# Prudence avec les ICS dans la BPCO : pourquoi?

	Randomised controlled trial	Observational study	Systematic review
Pneumonia	✓	✓	✓
Tuberculosis		✓	
Bone fracture	(No effect on fracture risk)	✓	✓
Skin thinning/ easy bruising	✓		
Cataract		✓	
Diabetes		✓	
Oropharyngeal candidiasis	✓	✓	✓

NNT 44 pour prévenir une exacerbation contre  
NNT 16 pour induire une BPN

# Etude TORCH - Fluticasone 1'000 µg

NEJM – 22.02.07 – suivi de 3 ans – VEMS  $\leq$  60%

## MORTALITE

	Seretide	Serevent	Placebo	Axotide
Nombre	1'533	1'521	1'524	1'534
§ <b>Mortalité %</b>	12.6*	13.5	15.2	16.0

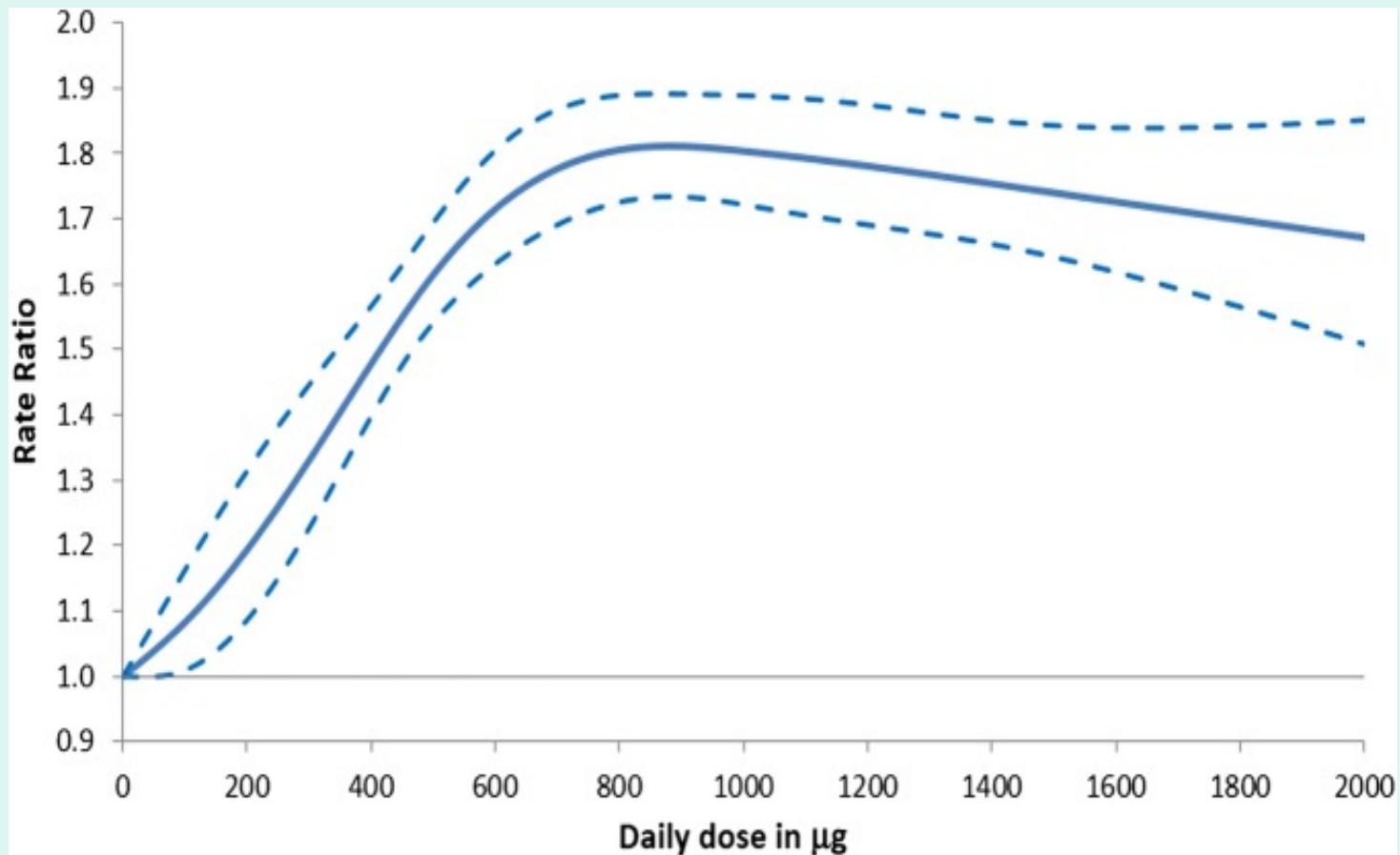
§ Décès : 875 / 6'112 (14.3%)

\* Seretide vs placebo : NS (trend), P=0.052

	Seretide*	Serevent	Placebo	Axotide*
<b>Pneumonies %</b>	19.6*	13.3	12.3	18.3*

\*Axotide, Seretide vs placebo : P<0.001

# Pneumonies et dose d'ICS (équivalent fluticasone)



# ICS peuvent être sevrés sans problème chez BPCO.

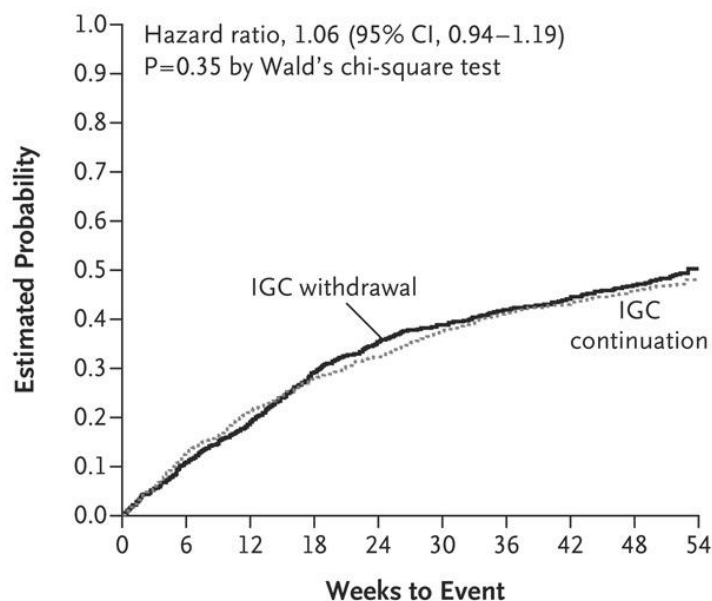
Compare une triple association (Flu2x500+Salm1x+Tio1x) avec une double bronchodilatation de longue durée (Salm+Tio). VEMS<50% et  $\geq 1$  exacerbation, en état stable.

Sevrage progressif de fluticasone sur 12 semaines.

Asthme exclu, pas de mesure d'éosinophiles.

**Pas de différence dans le risque d'exacerbations. Diminution du VEMS de 43 ml.**

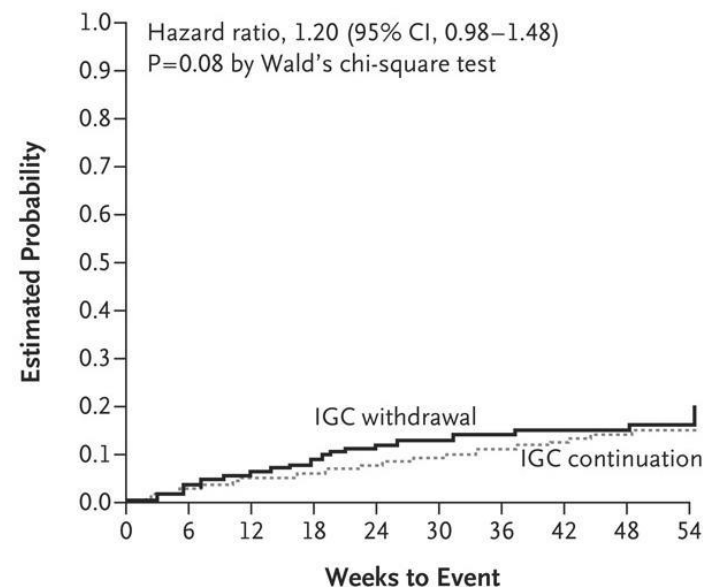
**A Moderate or Severe COPD Exacerbation**



**No. at Risk**

IGC continuation	1243	1059	927	827	763	694	646	615	581	14
IGC withdrawal	1242	1090	965	825	740	688	646	607	570	19

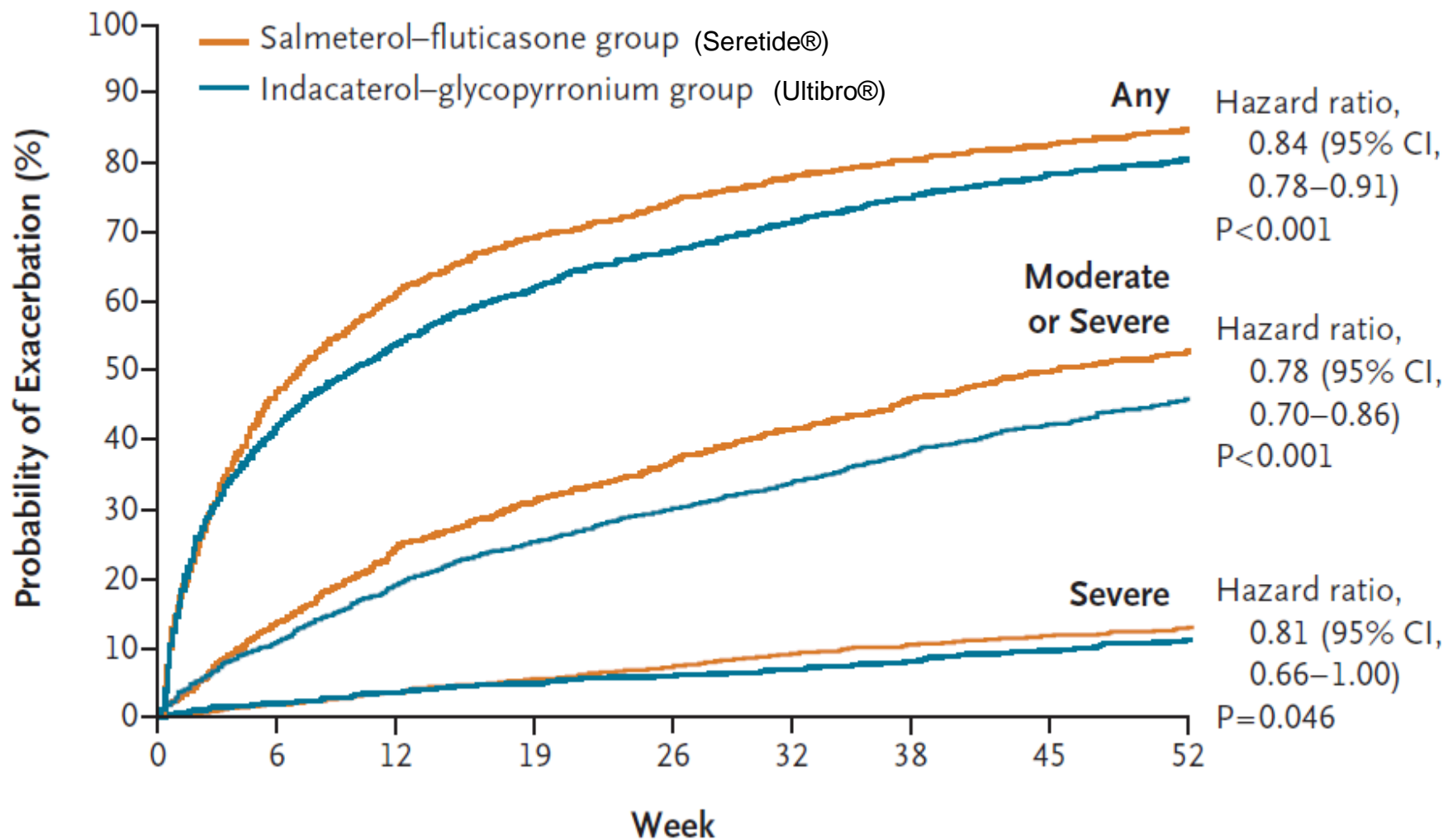
**C Severe COPD Exacerbation**



**No. at Risk**

IGC continuation	1243	1180	1117	1066	1026	993	957	928	895	20
IGC withdrawal	1242	1189	1119	1044	986	941	918	889	863	25

# LAMA/LABA > LABA/ICS dans la prévention des exacerbations

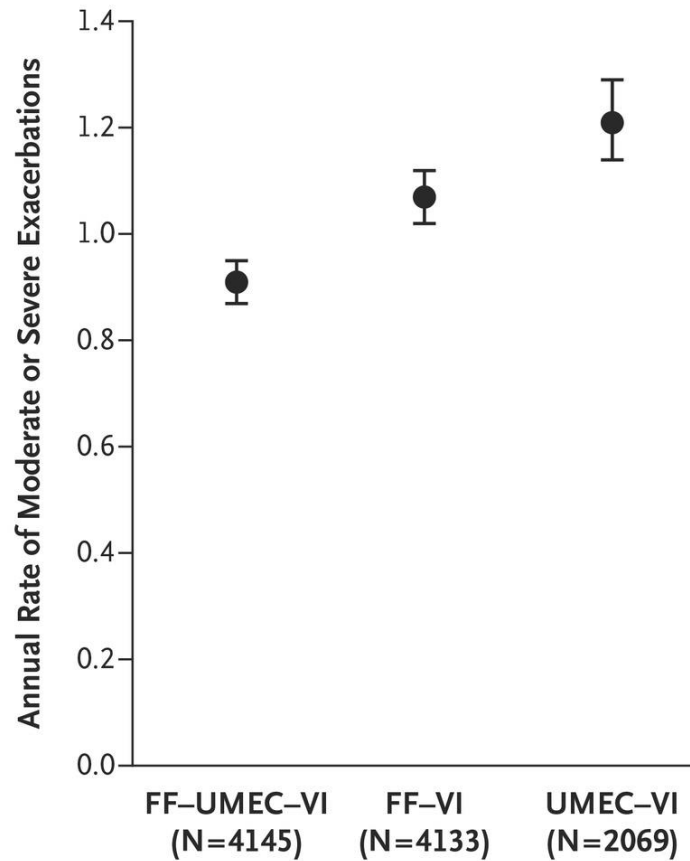


FLAME. Wedzicha JA, et al. NEJM 2016, Online May 15, 2016.

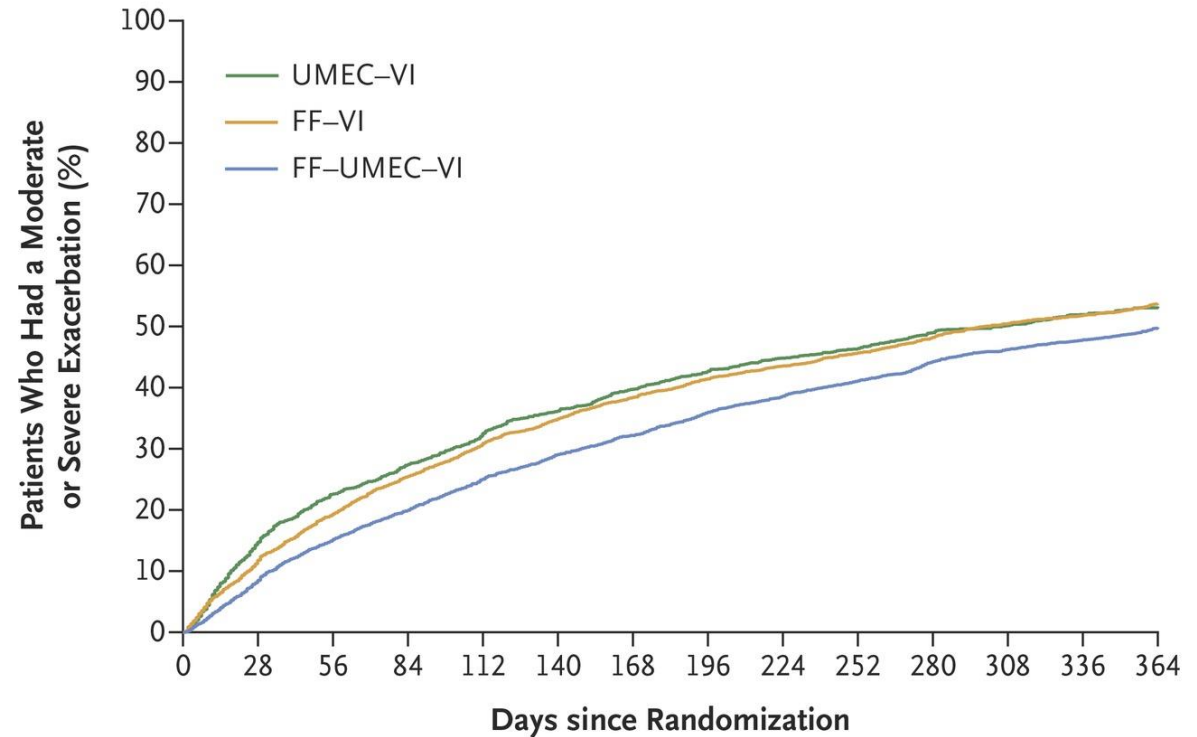
LAMA/LABA > LABA/ICS. Cochrane Database Syst Rev 2017;2: CD012066.

## Moderate or Severe COPD Exacerbations (Intention-to-Treat Population).

**A Model-Estimated Rate**



**B Time-to-First-Event Analysis**



**No. at Risk**

UMEC-VI	2070	1721	1516	1406	1301	1201	1123	1059	1001	971	917	884	851	642
FF-VI	4134	3554	3133	2838	2620	2410	2250	2120	2004	1823	1823	1729	1671	1228
FF-UMEC-VI	4151	3758	3408	3186	2954	2752	2614	2457	2324	2216	2085	1988	1919	1419

Lipson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680

# Etude IMPACT - Fluticasone 100 µg

NEJM – 03.05.18 – suivi de 1 an –  
VEMS 45% - 65 ans - CAT 20 - 47 UPA  
**MORTALITE et PNEUMONIES**

	3TTT	LABA/ICS	LAMA/LABA
Nombre	4'151	4'134	2'070
§ <b>Mortalité</b> , n (%)	2.14%*	2.35%	2.90%

§ Décès : 138 / 10'355 (1.33%)

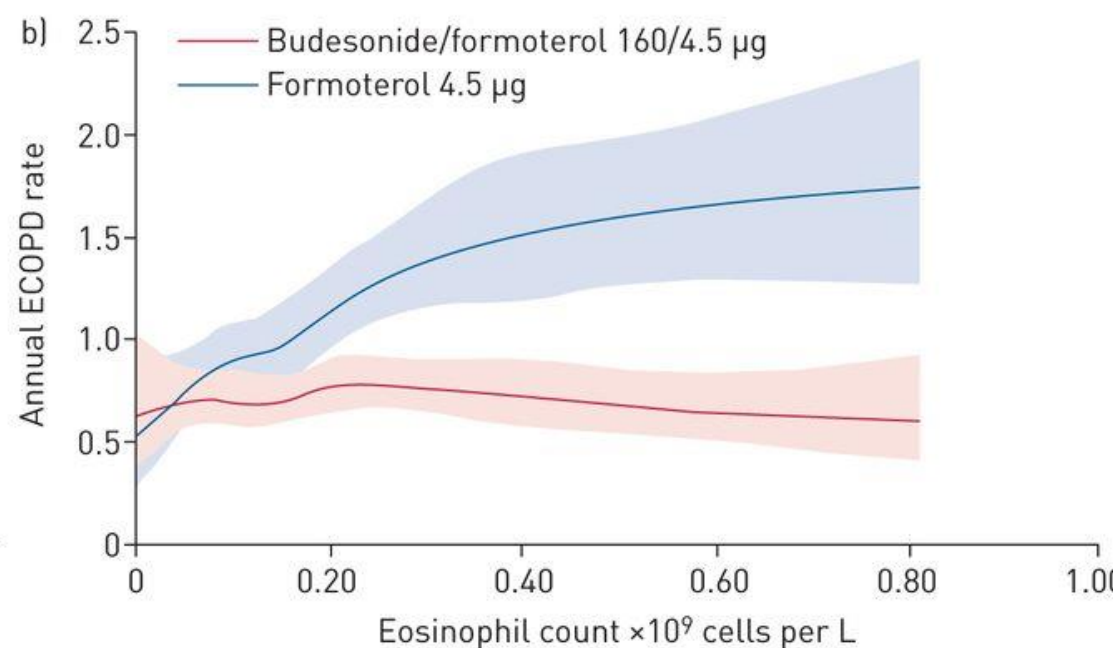
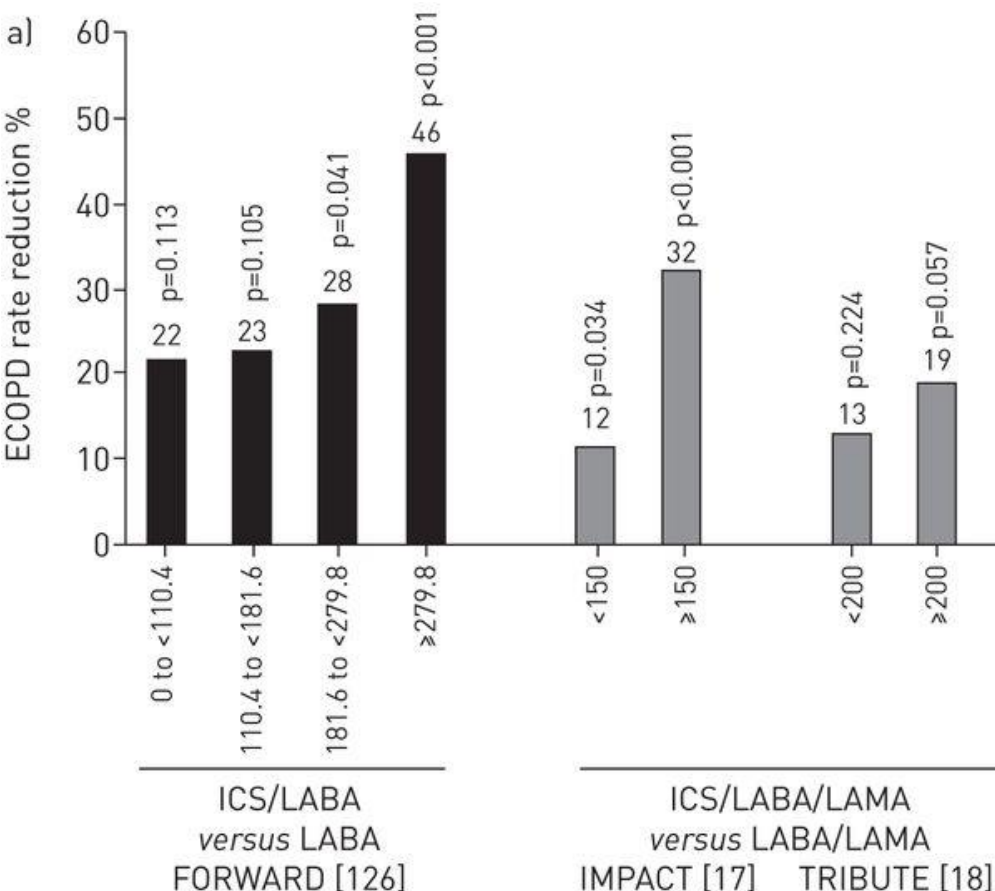
\* 3TTT vs LAMA/LABA : HR 0.71; 95% CI, 0.51-0.99, P=0.043

	3TTT*	LABA/ICS	Lama/LABA
<b>Pneumonies %</b>	8%*	7%	5%

\*3TTT vs LAMA/LABA : HR 1.53; 95% CI, 1.22-1.92, P<0.001

**Influence on the relative effect of inhaled corticosteroids (ICS)-containing *versus* non-ICS-containing therapies on annualised exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (ECOPD) rates at different eosinophil levels:**  
a) percentage of ECOPD rate reduction in FORWARD [126], IMPACT [17] and TRIBUTE [18] by blood eosinophil levels;  
b) pooled analysis of three studies comparing ICS/long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA) *versus* LABA showing ECOPD incidence by eosinophil level (n)

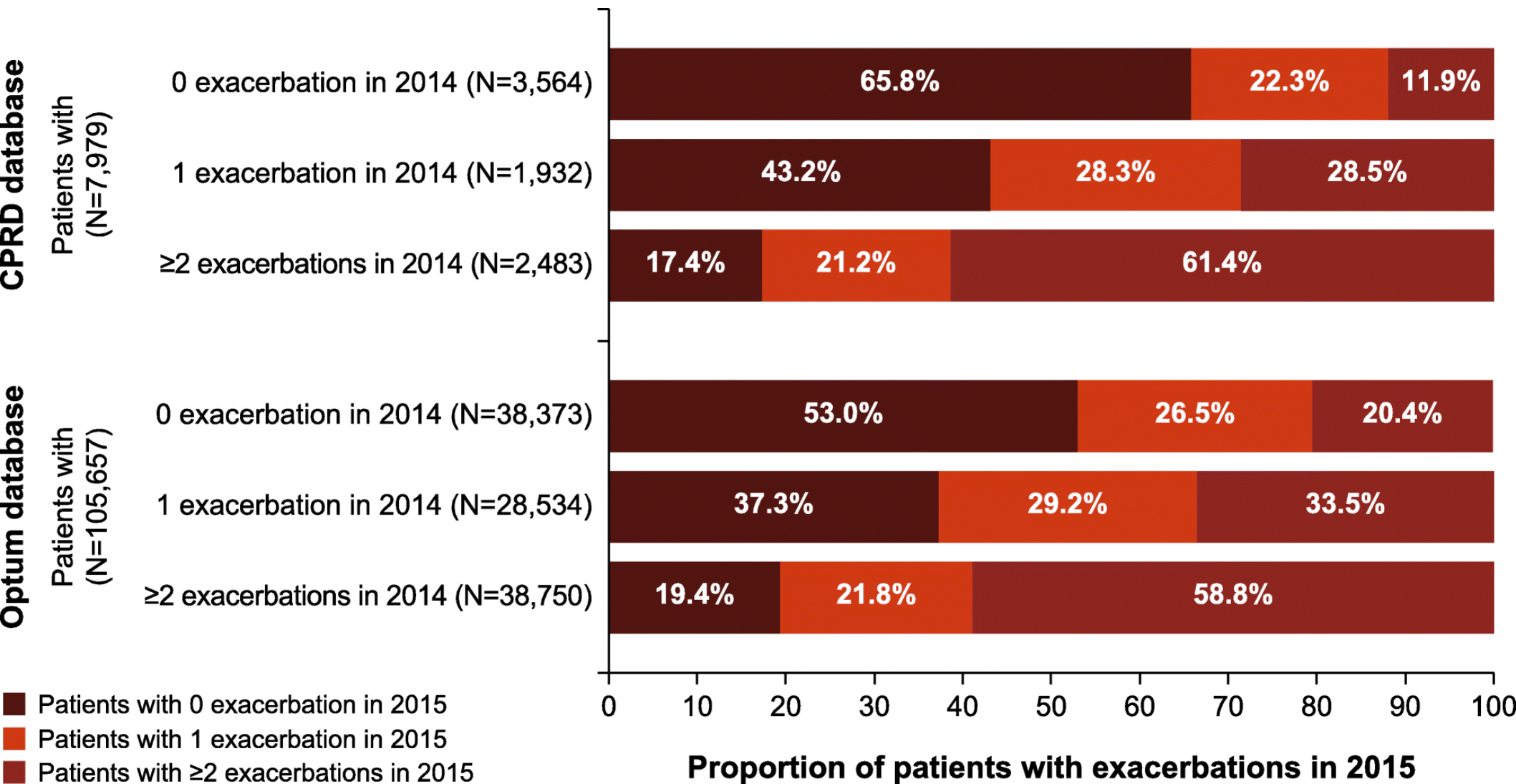
**Risque d'exacerbation > sans ICS si éosinophiles élevés**



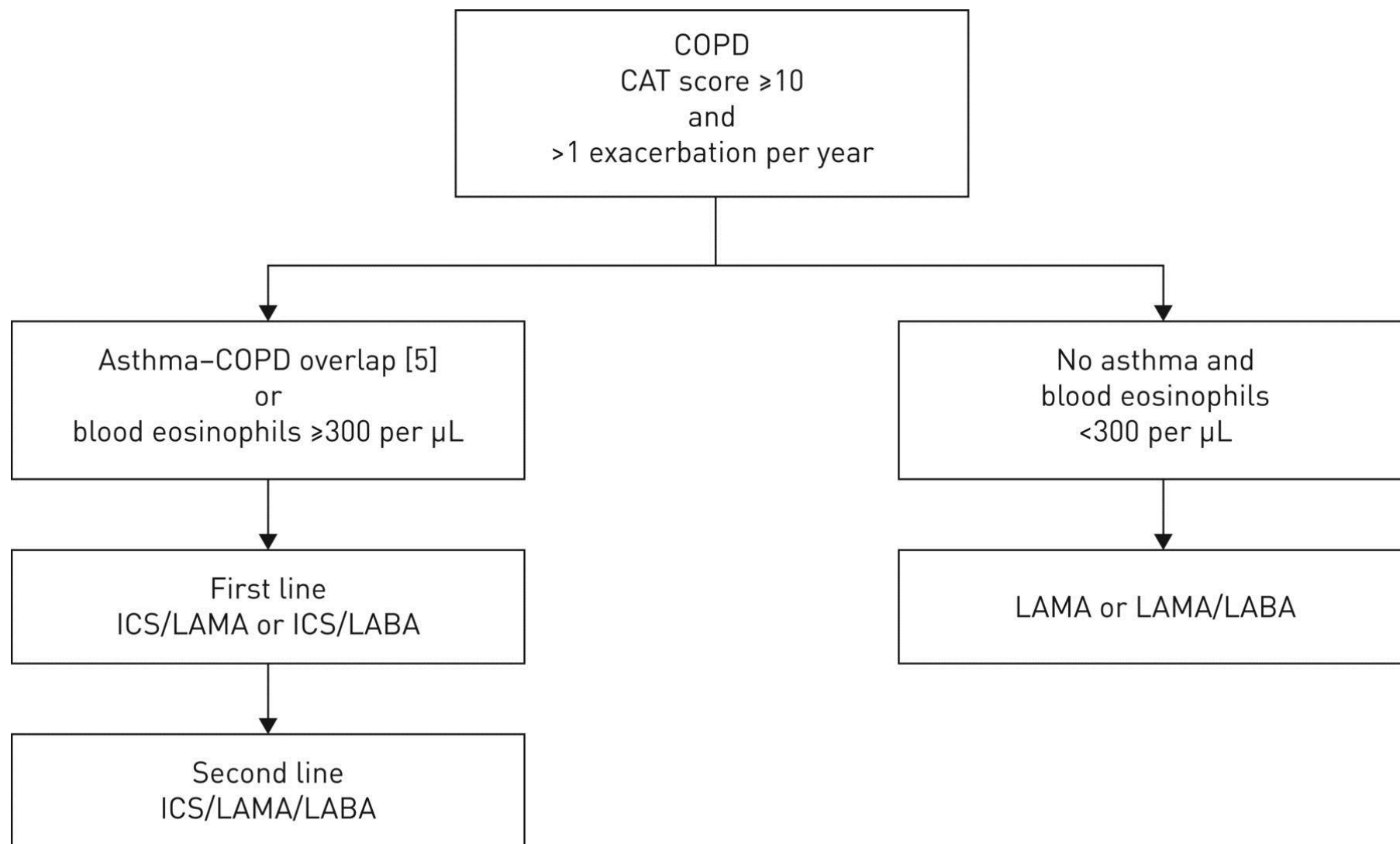
**Seuls 5-10% des patients exacerbateurs de ces études avaient une éosinophilie sanguine importante**

Alvar Agusti et al. Eur Respir J 2018;52:1801219

# Distribution of exacerbations at the second follow-up according to exacerbation rates at the first follow-up (2014 cohort).



**A proposed approach to management of symptomatic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with a significant history of exacerbations.**



**Janice M. Leung, and Don D. Sin Eur Respir J  
2018;52:1801940**

# La jungle des inhalateurs

## **SABA (4 à 6x/j)**

Ventolin® (salbutamol)

Bricanyl® (terbutaline)

## **SAMA (4 à 6x/j)**

Atrovent® (ipratropium)

## **SABA+SAMA (4 à 6x/j)**

Berodual® (fenoterol+ipratropium)

## **LABA (2x/j)**

Foradil®, Oxis® (formoterol)

Serevent® (salmeterol)

## **Ultra-LABA (1x/j)**

Onbrez® (indacaterol)

Striverdi® (olodaterol)

## **LAMA (1x/j)**

Spiriva® (tiotropium)

Seebri® (glycopyrronium)

Incruse® (umeclidinium)

Eklira® Genuair (aclidinium) : 2x/j

## **LABA+LAMA (1x/j)**

Ultibro® (indacaterol+glycopyrronium)

Anoro® (vilanterol+umeclidinium)

Spiolto® (olodaterol+tiotropium) (*brumisat*)

## **ICS**

Arnuity® (fluticasone furoate) : 1x/j

Axotide® (fluticasone propionate) : 2x/j

Pulmicort® Miflonide® (budesonide) : 2x/j

## **ICS+LABA**

Flutiform® (fluticasone+formoterol) : 2x/j

Symbicort®, Vannair® (bude+formo) : 2x/j

Seretide® (fluticasone+salmeterol) : 2x/j

Relvar® (fluticasone furoate+vilanterol) : 1x/j

Foster® (BDP 100 + formoterol 6) : 2x2/j

## **Triple association (LABA+LAMA+ICS)**

Trelegy® Ellipta 92/55/22 : 1x/j

(flutiform furoate+umeclidinium+vilanterol)

Trimbow® 87/5/9 (2x2) (en Europe)  
(BDP+formoterol+glycopyrronium)  
(*microparticules - extrafines*)

# MANAGEMENT CYCLE

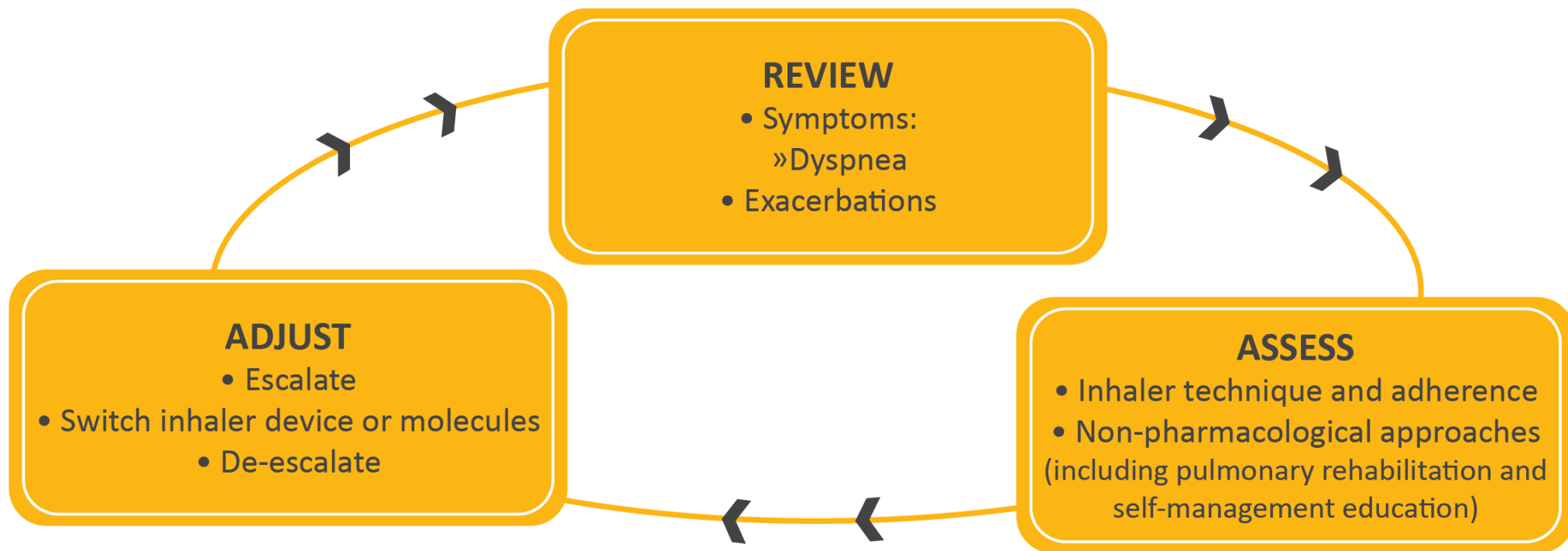


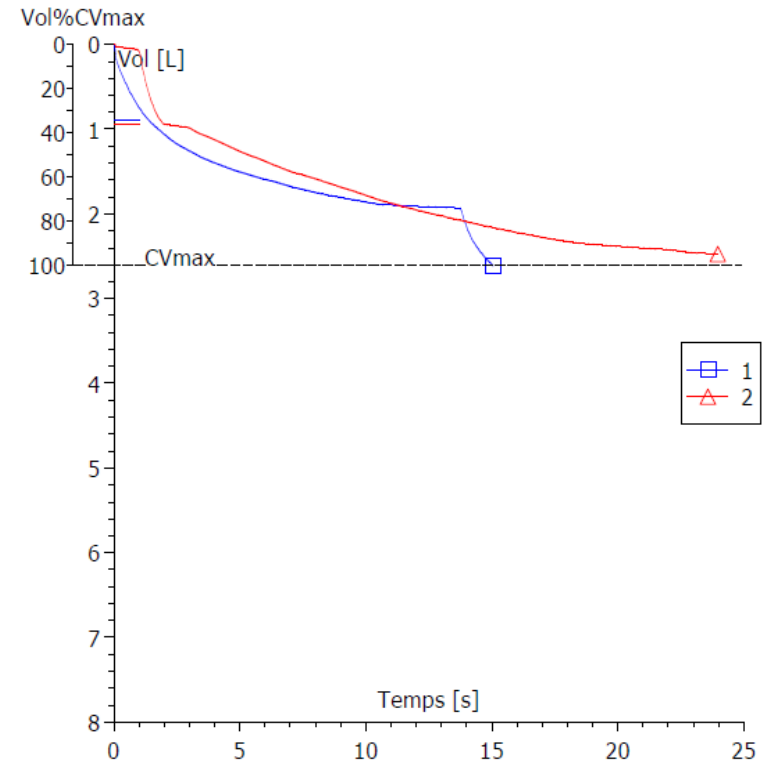
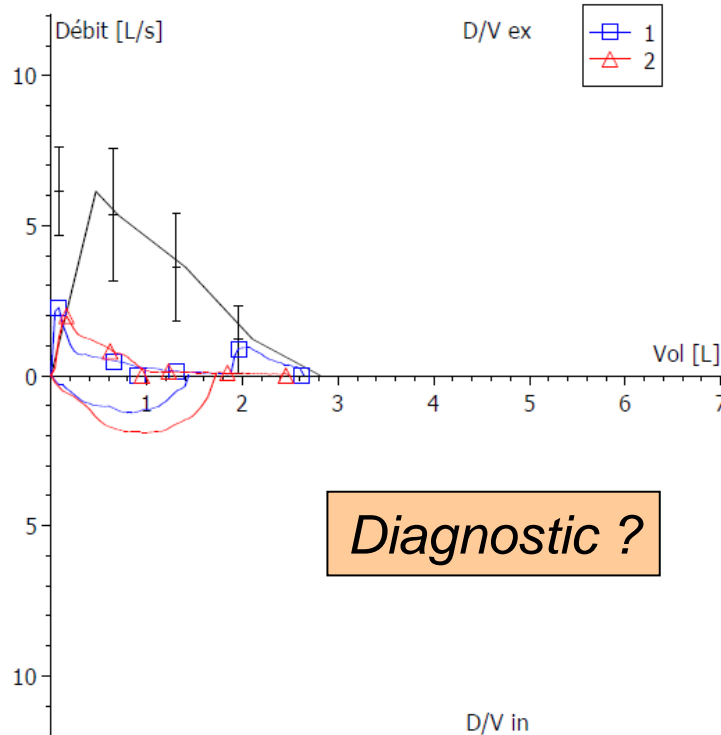
FIGURE 4.3

Date naissance: 11.03.1949  
Sexe: féminin

Age: 67 Années  
Taille: 168.5 cm  
Poids: 48 kg

## Les fonctions pulmonaires de notre patiente

### Bronchospasmolyse



Diagnostic ?

	Théo	Vor	% Soll	Nach	% (Nach/Soll)	% (Vor/Nach)
CV IN	2.94	1.45	49.2	1.69	57.5	116.9
CVF	2.81	2.61	92.9	2.45	87.3	93.9
VEMS	2.36	0.90	38.1	0.95	40.1	105.4
VEM&MX	76.37	34.41	45.1	38.62	50.6	112.3
DEP	6.12	2.25	36.8	1.98	32.3	87.8
DEM 75	5.33	0.47	8.8	0.81	15.1	170.6
DEM 50	3.60	0.14	3.9	0.13	3.6	92.9
DEM 25	1.20	0.89	73.9	«	«	«

Date 04.11.16  
Heure 10:17:43

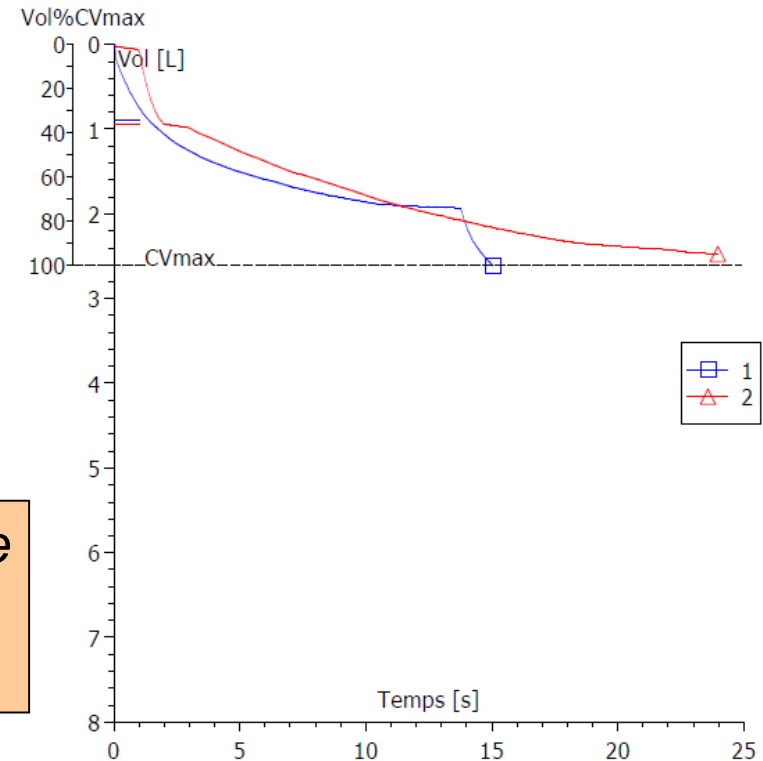
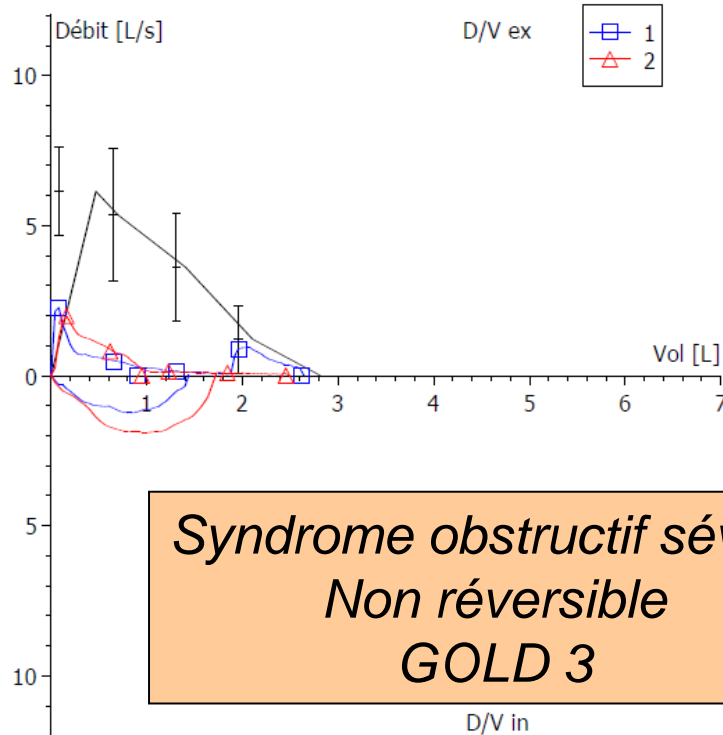
Date 04.11.16  
Heure 10:36:26

Date naissance: 11.03.1949  
Sexe: féminin

Age: 67 Années  
Taille: 168.5 cm  
Poids: 48 kg

## Les fonctions pulmonaires de notre patiente

### Bronchospasmolyse



**Syndrome obstructif sévère  
Non réversible  
GOLD 3**

	Théo	Vor	% Soll	Nach	% (Nach/Soll)	% (Vor/Nach)
CV IN	2.94	1.45	49.2	1.69	57.5	116.9
CVF	2.81	2.61	92.9	2.45	87.3	93.9
VEMS	2.36	0.90	38.1	0.95	40.1	105.4
VEM&MX	76.37	34.41	45.1	38.62	50.6	112.3
DEP	6.12	2.25	36.8	1.98	32.3	87.8
DEM 75	5.33	0.47	8.8	0.81	15.1	170.6
DEM 50	3.60	0.14	3.9	0.13	3.6	92.9
DEM 25	1.20	0.89	73.9	«	«	«

Date 04.11.16  
Heure 10:17:43

Date 04.11.16  
Heure 10:36:26

Femme, 1949, fumeuse, hospitalisée le 22.08.16 pour baisse EG

- **Diagnostic : BPCO**

- **Sévérité** : GOLD 3 (VEMS 40% post-Bx)
- **Symptômes** : Groupe B (mMRC 2, CAT ?) (pas d'exacerbations)
- **Pronostic** : BODE (4+?) (VEMS 40% : 2 ; BMI 16.9:1 ; mMRC 2:1 ; 6WT ?)

- **Proposition de traitement :**

- Stop tabac, alimentation, mouvement, vaccinations
- LAMA (Spiriva® 1x/j) (et/ou LABA) et SABx (Ventolin®, Berodual®)

- **Messages :**

- Faire spirométrie pour poser le diagnostic de BPCO
- Traiter en fonction de la spirométrie et surtout de la clinique
- Les bronchodilatateurs, surtout les LAMA et les LABA, restent les piliers du traitement de la BPCO
- Pas d'indication aux ICS dans la BPCO en l'absence de traits asthmatiques ou/et d'éosinophilie ou/et de double Bx préalable avec persistance d'exacerbations répétées
- Individualiser le traitement, réévaluer le traitement, ne pas hésiter à changer de molécules ou/et de dispositif

EXPOSITION  
**PLONK & REPLONK**  
**DU 1<sup>ER</sup> AVRIL AU 1<sup>ER</sup> MAI 2009**

L'ENTRE-DEUX CAFÉ, BOUQUINERIE, BAR À TAPAS / JAQUET-DROZ 27  
ENTRÉE RUE DU CASINO / 2300 LA CHAUX-DE-FONDS / 0329133427

Lundi: 9h-22h / mardi: Fermé / mercredi: 9h-22h / jeudi: 9h-24h  
vendredi: 9h-02h / samedi: 10h-02h / dimanche: 10h-24h



**Culte populaire de Sainte Nicotine, patronne des fumeurs repentis.**  
Ste-Nicotine (476 - 501), persécutée et martyre sous le règne du Wisigoth Bartabak fut brûlée vive à Coblentz. Elle renonça à la tabagie sur le bûcher et sauva son âme.

## INITIAL PHARMACOLOGICAL TREATMENT

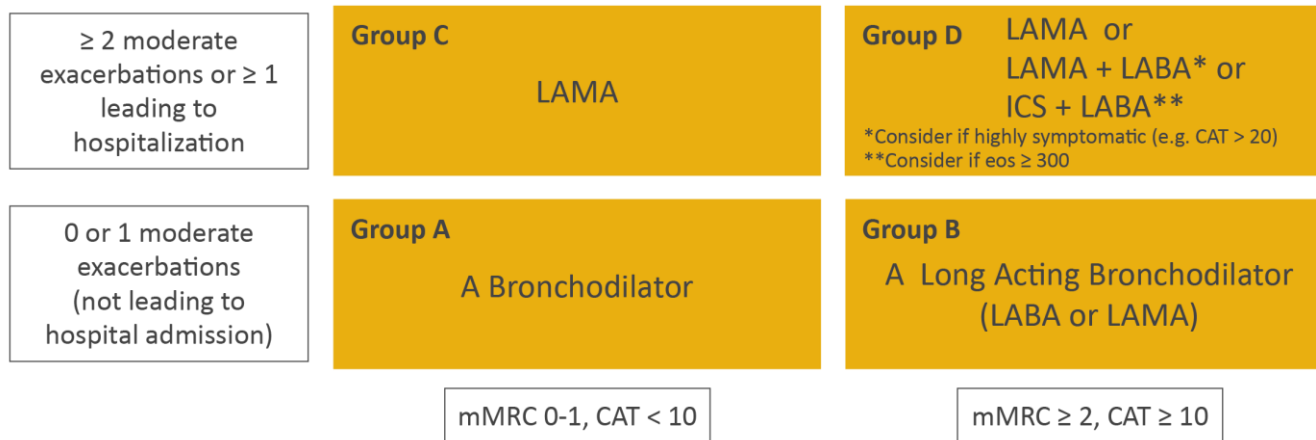
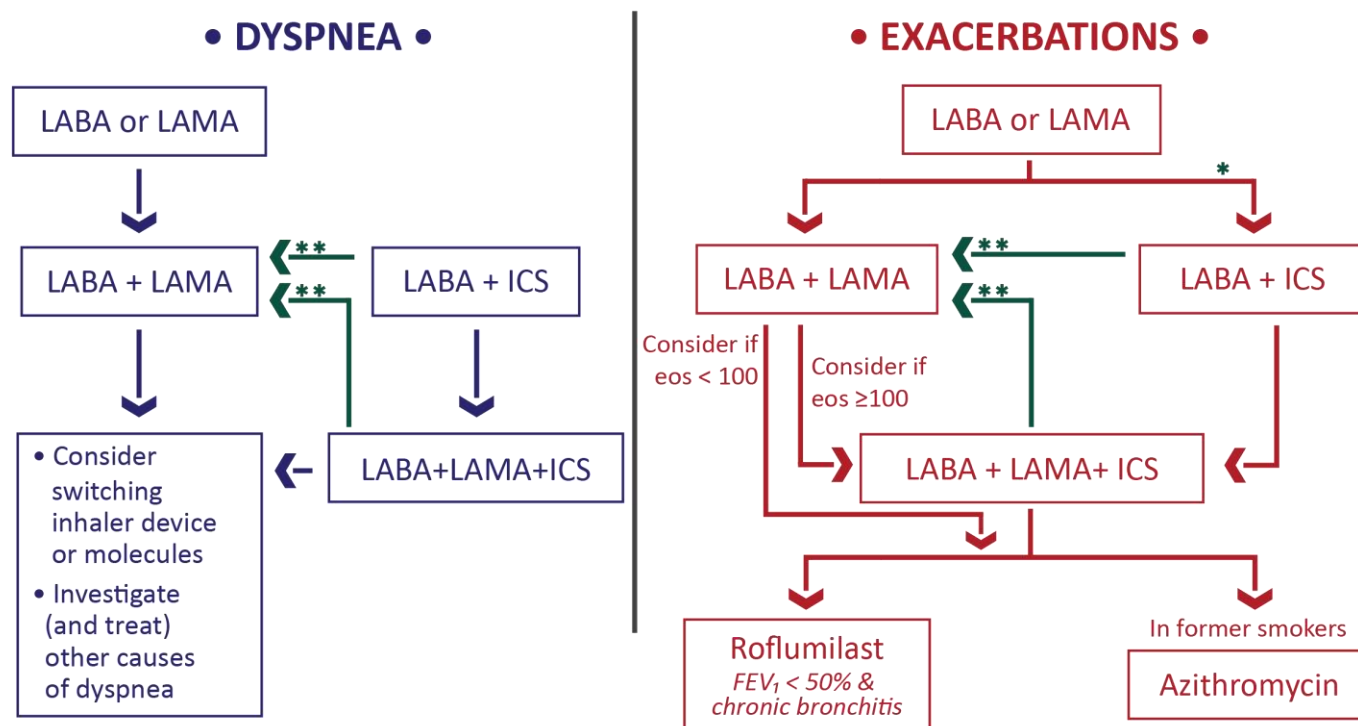


FIGURE 4.2

## ▶ FOLLOW-UP PHARMACOLOGICAL TREATMENT

1. IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.

2. IF NOT:
- ✓ Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
    - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
  - ✓ Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
  - ✓ Assess response, adjust and review
  - ✓ These recommendations do not depend on the ABCD assessment at diagnosis



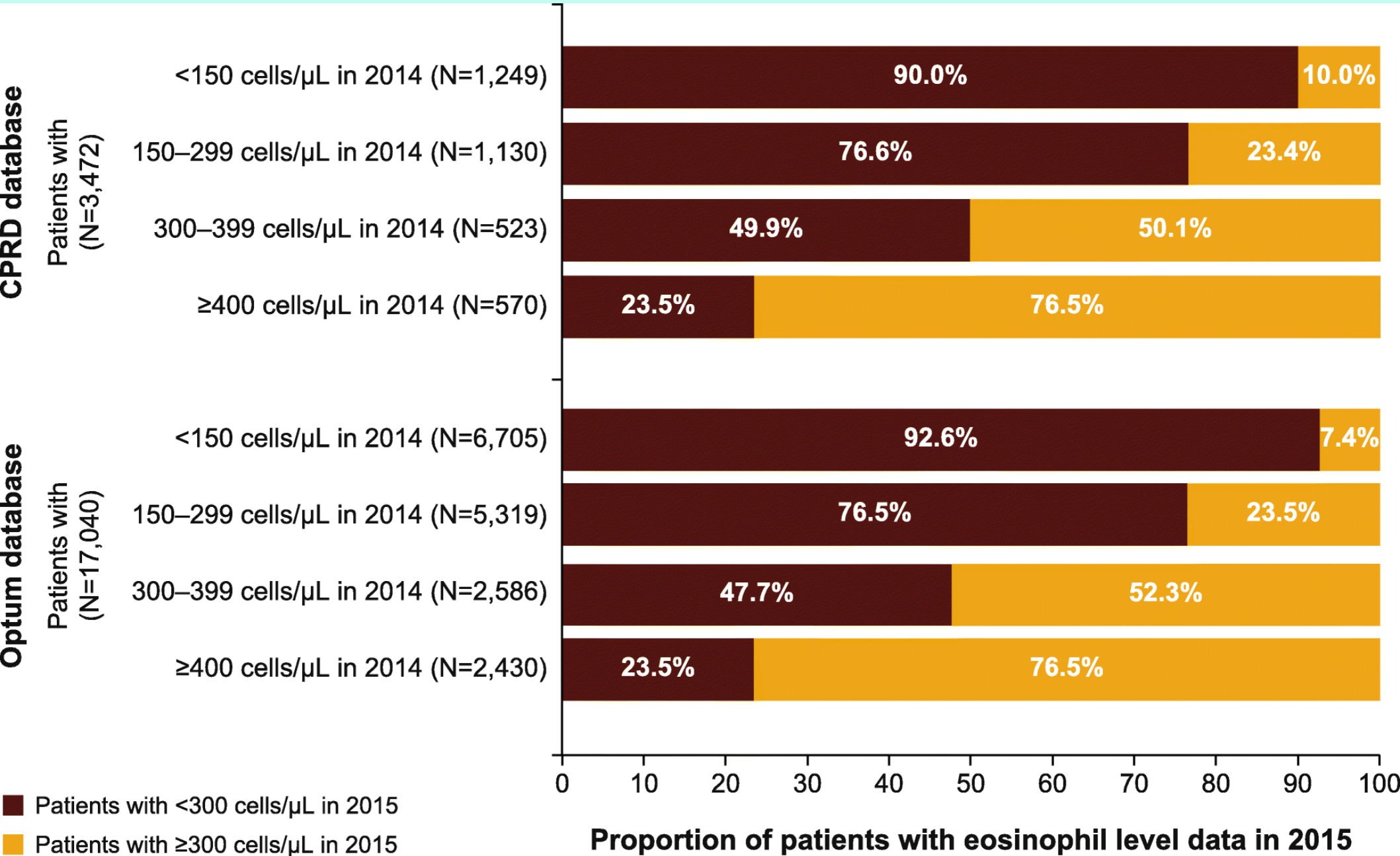
*eos = blood eosinophil count (cells/ $\mu$ L)*

*\* Consider if eos  $\geq 300$  or eos  $\geq 100$  AND  $\geq 2$  moderate exacerbations / 1 hospitalization*

*\*\* Consider de-escalation of ICS or switch if pneumonia, inappropriate original indication or lack of response to ICS*

FIGURE 4.4

# Proportion of patients according to their eosinophil count in the first and second years of follow-up (2014 cohort).



Absence d'exacerbations  
fréquentes, CAT <10

A

Absence d'exacerbations  
fréquentes, CAT ≥10

B

Traitement non pharmacologique: arrêt du tabac,

Traitement médicamenteux  
(1<sup>er</sup> choix et alternatives)

**SAMA ou SABA**

En cas d'effet insuffisant<sup>o</sup>: **LAMA**

Traitement médicamenteux  
(1<sup>er</sup> choix et alternatives)

**LAMA ou LABA**

En cas d'effet insuffisant<sup>o</sup>: **LAMA + LABA**

<sup>o</sup>Symptômes persistants et/ou d'autres exacerbation(s)

Exacerbations fréquentes,  
CAT <10

C

Exacerbations fréquentes,  
CAT ≥10

D

vaccinations, activité physique, coaching du patient

Traitement médicamenteux  
(1<sup>er</sup> choix et alternatives)

**LAMA**

En cas d'effet insuffisant<sup>o</sup>: **LAMA + LABA**

Alternative: LABA + ICS

Traitement médicamenteux  
(1<sup>er</sup> choix et alternatives)

**LAMA + LABA**

Alternative: LABA ou LABA + ICS

En cas d'effet insuffisant<sup>o</sup>:  
**LAMA + LABA + ICS<sup>#</sup>**

## Comment distinguer l'asthme de la BPCO<sup>3</sup>

Caractéristique	BPCO	Asthme
<b>Age à l'apparition de la maladie</b>	Généralement après 40 ans.	Se manifeste souvent pendant l'enfance, mais peut se manifester à tous les âges, généralement avant 20 ans.
<b>Symptômes et agent causal</b>	Les symptômes respiratoires sont quotidiens, persistants, dominés par la dyspnée. Une exposition au tabac, aux particules fines, aux gaz ou aux fumées est retrouvée.	Les symptômes varient en intensité et en durée, souvent avec des intervalles libres (toux, sifflements respiratoires, dyspnée dominant). Les symptômes sont aggravés par des infections virales, les émotions, les poussières, le contact avec des allergènes respiratoires.
<b>Fonction pulmonaire</b>	Le syndrome obstructif (VEMS/CVF après BD) est non réversible.	L'obstruction est variable dans le temps, parfois absente. Une augmentation du VEMS >400 ml après BD suggère un asthme.
<b>Fonction pulmonaire entre les exacerbations</b>	Obstruction persistante.	Fonction pulmonaire normale.
<b>Anamnèse personnelle ou familiale</b>	Une anamnèse d'exposition au tabac, à des gaz, poussières ou fumées est retrouvée. Une anamnèse familiale de BPCO augmente le risque.	Anamnèse familiale d'asthme ou d'allergie augmente le risque.
<b>Evolution</b>	Progression des symptômes sur plusieurs années, marquée par des exacerbations.	Phases de rémission possibles. Réponse aux corticoides inhalés.
<b>Radiographie thoracique</b>	Aplatissement des coupes diaphragmatiques. (Emphysème au CT scanner).	En général normal.
<b>Comorbidités</b>	Diabète, ostéoporose, dépression, cardiopathie ischémique souvent présents.	Rhino-sinusite chronique, eczéma, reflux gastro-œsophagien.
<b>Pléthysmographie et capacité de diffusion (tests spécialisés)</b>	Hyperinflation et trouble de la diffusion souvent présents.	Volumes statiques et capacité de diffusion le plus souvent normaux.

*BPCO. Guide de poche. Ed. juill. 2018.*

Ces caractéristiques distinguent l'asthme de la BPCO. Un syndrome de chevauchement (asthma COPD Overlap Syndrome ACOS) peut être suspecté si plusieurs caractéristiques de l'asthme se retrouvent chez un patient BPCO.

## ▶ KEY POINTS FOR THE USE OF BRONCHODILATORS

- LABAs and LAMAs are preferred over short-acting agents except for patients with only occasional dyspnea (**Evidence A**), and for immediate relief of symptoms in patients already on long-acting bronchodilators for maintenance therapy.
- Patients may be started on single long-acting bronchodilator therapy or dual long-acting bronchodilator therapy. In patients with persistent dyspnea on one bronchodilator treatment should be escalated to two (**Evidence A**).
- Inhaled bronchodilators are recommended over oral bronchodilators (**Evidence A**).
- Theophylline is not recommended unless other long-term treatment bronchodilators are unavailable or unaffordable (**Evidence B**).

TABLE 4.5

## ▶ BRONCHODILATORS IN STABLE COPD

- Inhaled bronchodilators in COPD are central to symptom management and commonly given on a regular basis to prevent or reduce symptoms (**Evidence A**).
- Regular and as-needed use of SABA or SAMA improves FEV<sub>1</sub> and symptoms (**Evidence A**).
- Combinations of SABA and SAMA are superior compared to either medication alone in improving FEV<sub>1</sub> and symptoms (**Evidence A**).
- LABAs and LAMAs significantly improve lung function, dyspnea, health status, and reduce exacerbation rates (**Evidence A**).
- LAMAs have a greater effect on exacerbation reduction compared with LABAs (**Evidence A**) and decrease hospitalizations (**Evidence B**).
- Combination treatment with a LABA and LAMA increases FEV<sub>1</sub> and reduces symptoms compared to monotherapy (**Evidence A**).
- Combination treatment with a LABA/LAMA reduces exacerbations compared to monotherapy (**Evidence B**).
- Tiotropium improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in increasing exercise performance (**Evidence B**).
- Theophylline exerts a small bronchodilator effect in stable COPD (**Evidence A**) and that is associated with modest symptomatic benefits (**Evidence B**).

TABLE 3.4

## ▶ KEY POINTS FOR THE USE OF ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

- Long-term monotherapy with ICS is not recommended (**Evidence A**).
- Long-term treatment with ICS may be considered in association with LABAs for patients with a history of exacerbations despite appropriate treatment with long-acting bronchodilators (**Evidence A**).
- Long-term therapy with oral corticosteroids is not recommended (**Evidence A**).
- In patients with severe to very severe airflow limitation, chronic bronchitis and exacerbations the addition of a PDE4 inhibitor to a treatment with long acting bronchodilators with/without ICS can be considered (**Evidence B**).
- Preferentially, but not only in former smokers with exacerbations despite appropriate therapy, macrolides, in particular azithromycin, can be considered (**Evidence B**).
- Statin therapy is not recommended for prevention of exacerbations (**Evidence A**).
- Antioxidant mucolytics are recommended only in selected patients (**Evidence A**).

TABLE 4.6

## ▶ ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN STABLE COPD

### INHALED CORTICOSTEROIDS

- An ICS combined with a LABA is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with exacerbations and moderate to very severe COPD (**Evidence A**).
- Regular treatment with ICS increases the risk of pneumonia especially in those with severe disease (**Evidence A**).
- Triple inhaled therapy of ICS/LAMA/LABA improves lung function, symptoms and health status and reduces exacerbations compared to ICS/LABA, LABA/LAMA or LAMA monotherapy (**Evidence A**).

### ORAL GLUCOCORTICOIDS

- Long-term use of oral glucocorticoids has numerous side effects (**Evidence A**) with no evidence of benefits (**Evidence C**).

### PDE4 INHIBITORS

- In patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD and a history of exacerbations:
  - » A PDE4 inhibitor improves lung function and reduces moderate and severe exacerbations (**Evidence A**).
  - » A PDE4 inhibitor improves lung function and decreases exacerbations in patients who are on fixed-dose LABA/ICS combinations (**Evidence A**).

### ANTIBIOTICS

- Long-term azithromycin and erythromycin therapy reduces exacerbations over one year (**Evidence A**).
- Treatment with azithromycin is associated with an increased incidence of bacterial resistance (**Evidence A**) and hearing test impairments (**Evidence B**).

### MUCOREGULATORS AND ANTIOXIDANT AGENTS

- Regular treatment with mucolytics such as erdosteine, carbocysteine and NAC reduces the risk of exacerbations in select populations (**Evidence B**).

### OTHER ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

- Simvastatin does not prevent exacerbations in COPD patients at increased risk of exacerbations and without indications for statin therapy (**Evidence A**). However, observational studies suggest that statins may have positive effects on some outcomes in patients with COPD who receive them for cardiovascular and metabolic indications (**Evidence C**).
- Leukotriene modifiers have not been tested adequately in COPD patients.

TABLE 3.5

## FEV<sub>1</sub> PROGRESSION OVER TIME

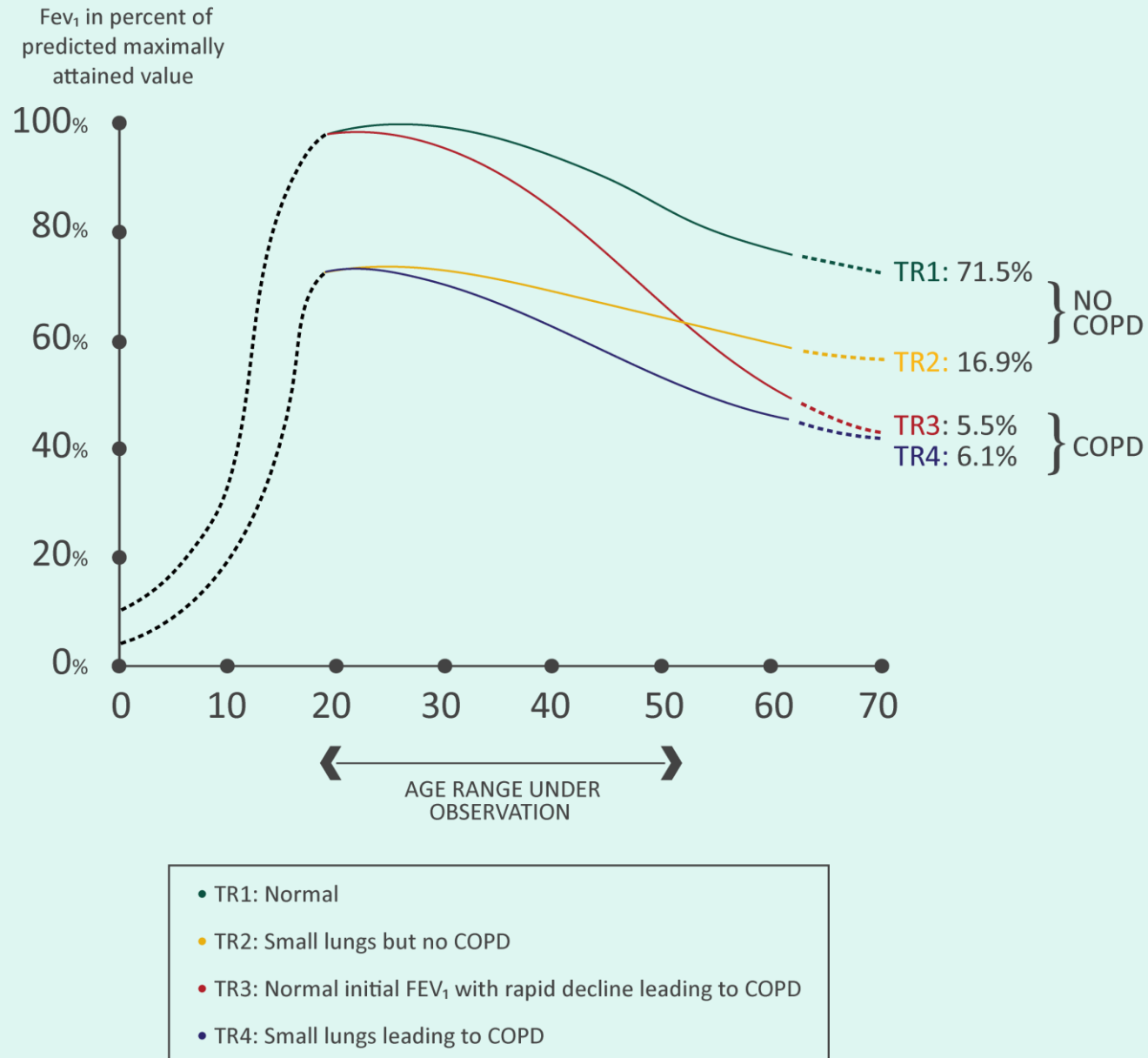


FIGURE 1.2

**Note:** This is a simplified diagram of FEV<sub>1</sub> progression over time. In reality, there is tremendous heterogeneity in the rate of decline in FEV<sub>1</sub> owing to the complex interactions of genes with environmental exposures and risk factors over an individual's lifetime [adapted from Lange et al. NEJM 2015;373:111-22].