

BPCO

Des Guidelines à la pratique au cabinet

Société Luxembourgeoise
de Pneumologie



ALFORMEC

Association Luxembourgeoise pour la Formation Médicale Continue

Hélène de la Barrière,
Service de Pneumologie, CHL

Mr R. 65 ans

- ▶ Tabagisme actif à 36 PA
- ▶ Tousse et crachats blancs le matin depuis plusieurs années
- ▶ Autres antécédents : DID, dépression

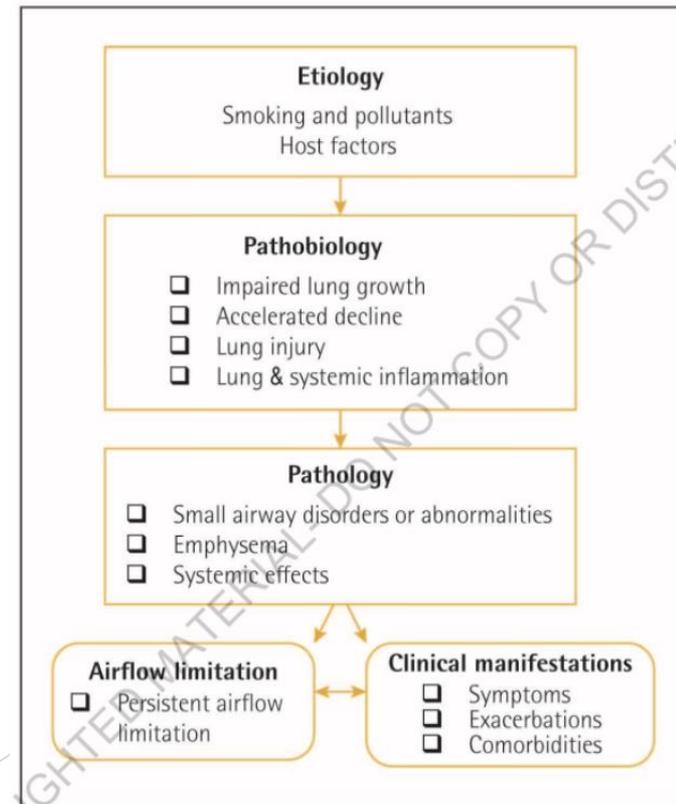
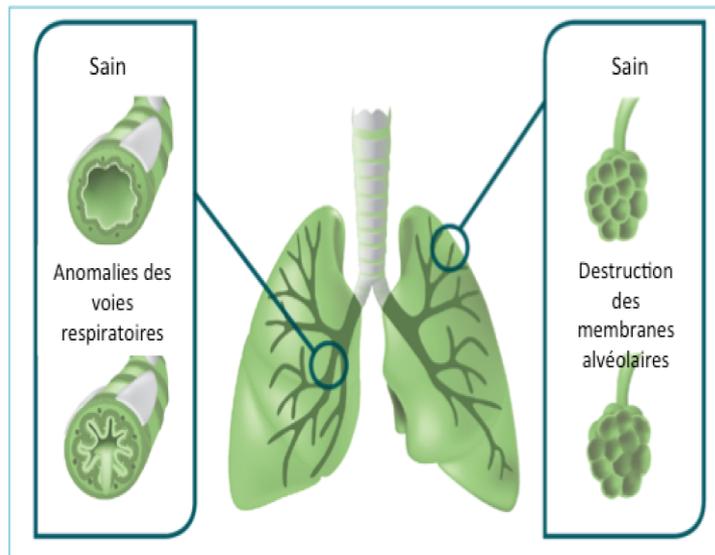
Quand penser à la BPCO ?

- ▶ A tout patient se plaignant de dyspnée (progressive, persistante, aggravée à l'effort), de toux chronique ou d'expectorations
- ▶ Avec ou sans facteurs de risque :
 - ▶ Tabagisme actif ou passif
 - ▶ Exposition professionnelle ou environnementale
 - ▶ Facteurs génétiques dont déficit A1AT
 - ▶ Toutes anomalies du développement pulmonaire telles que prématurité, infections respiratoires graves petite enfance, asthme...
- ▶ Prévalence 9%, 2/3 des patients non diagnostiqués, 3^{ème} cause de mortalité en 2020

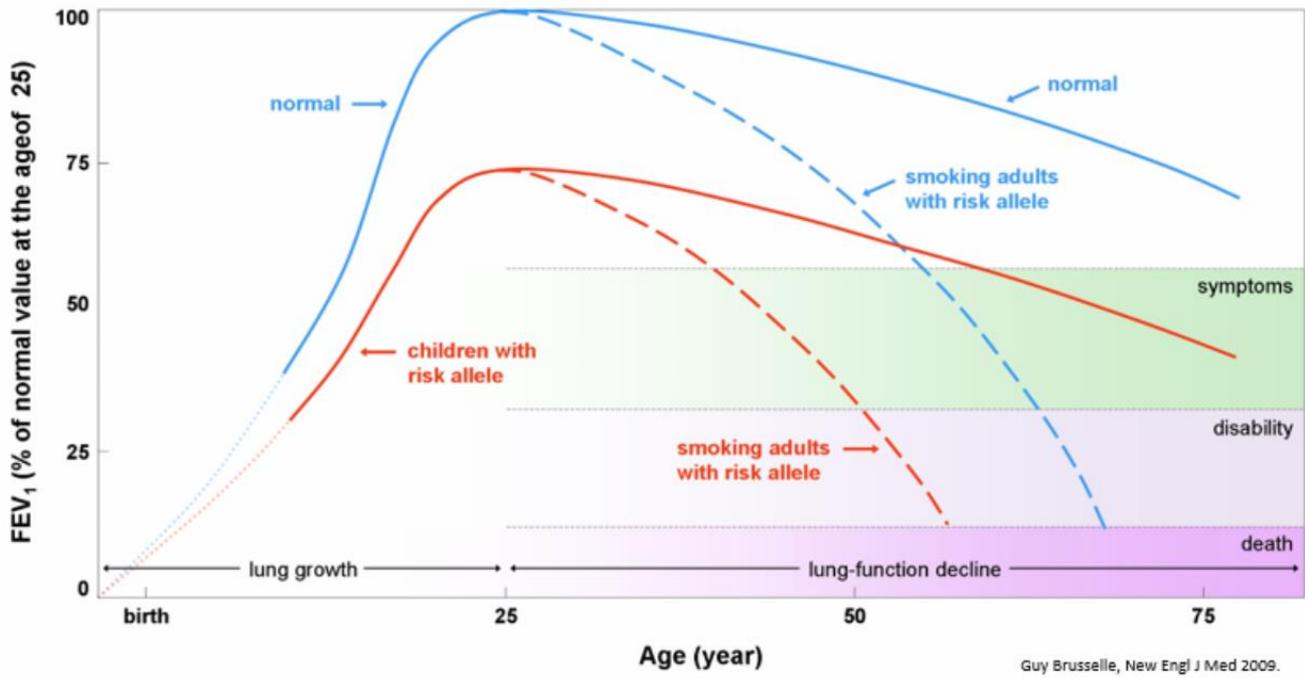
BPCO - GOLD 2017



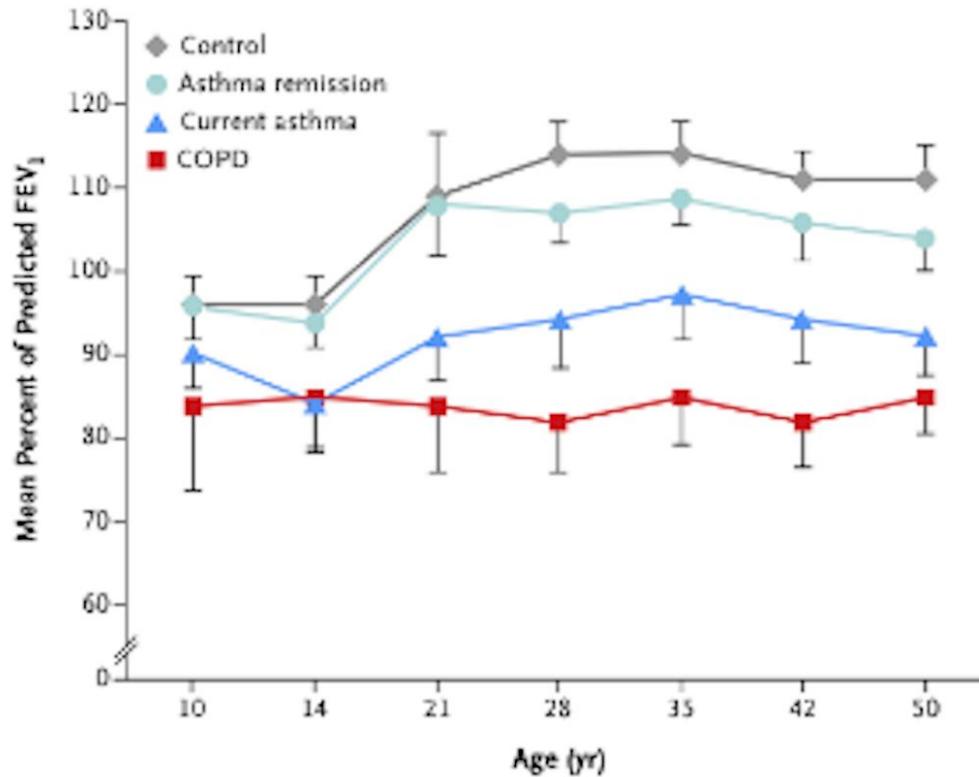
- Une maladie courante évitable et soignable
- Des symptômes respiratoires persistants
- Une limitation persistante du débit respiratoire due à des anomalies des voies respiratoires ou des alvéoles pulmonaires généralement causées par une exposition à des particules nocives ou des gaz¹



La BPCO trouve ses racines très tôt dans la vie



La BPCO trouve ses racines très tôt dans la vie



Martinez, NEJM 375-9, sept 1, 2016

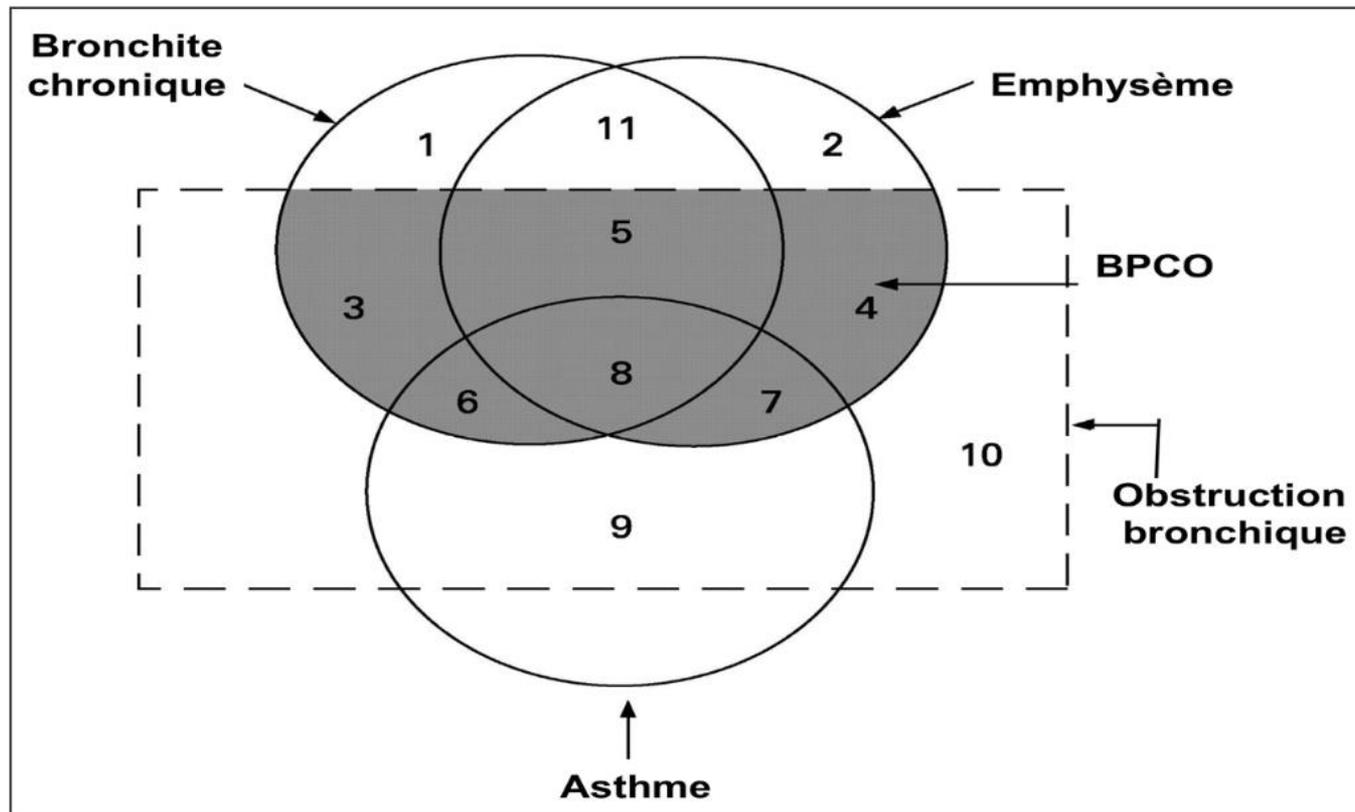
The risk of developing COPD is related to the following factors:

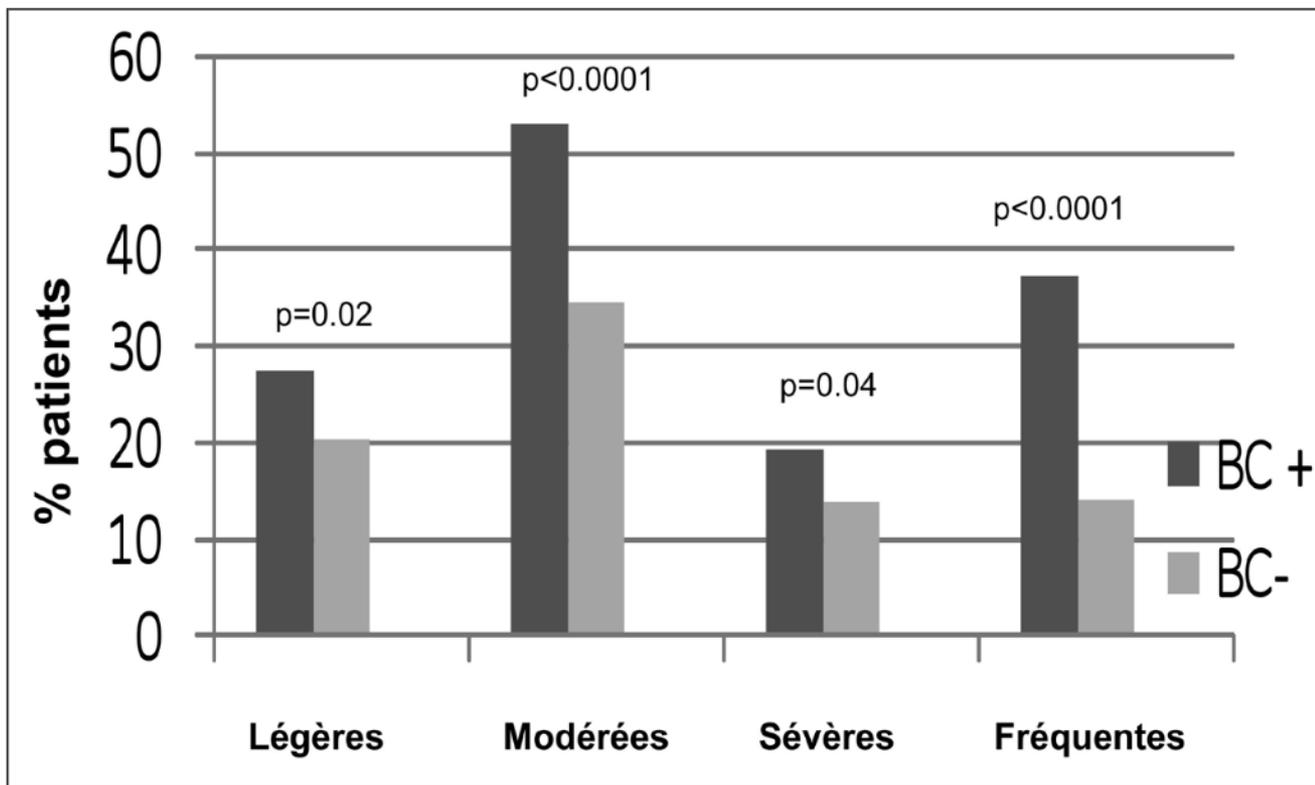
- **Tobacco smoke** - including cigarette, pipe, cigar, water-pipe and other types of tobacco smoking popular in many countries, as well as environmental tobacco smoke (ETS)
- **Indoor air pollution** - from biomass fuel used for cooking and heating in poorly vented dwellings, a risk factor that particularly affects women in developing countries
- **Occupational exposures** - including organic and inorganic dusts, chemical agents and fumes, are under-appreciated risk factors for COPD.^{6,8}
- **Outdoor air pollution** - also contributes to the lungs' total burden of inhaled particles, although it appears to have a relatively small effect in causing COPD.
- **Genetic factors** - such as severe hereditary deficiency of alpha-1 antitrypsin (AATD).⁹
- **Age and gender** - aging and female gender increase COPD risk.
- **Lung growth and development** - any factor that affects lung growth during gestation and childhood (low birth weight, respiratory infections, etc.) has the potential to increase an individual's risk of developing COPD.
- **Socioeconomic status** - there is strong evidence that the risk of developing COPD is inversely related to socioeconomic status.¹⁰ It is not clear, however, whether this pattern reflects exposures to indoor and outdoor air pollutants, crowding, poor nutrition, infections, or other factors related to low socioeconomic status.
- **Asthma and airway hyper-reactivity** - asthma may be a risk factor for the development of airflow limitation and COPD.
- **Chronic bronchitis** - may increase the frequency of total and severe exacerbations.
- **Infections** - a history of severe childhood respiratory infection has been associated with reduced lung function and increased respiratory symptoms in adulthood.¹¹



Phénotypes de BPCO : un impact pronostique et un intérêt thérapeutique

Diagramme de Vienne et chevauchement des maladies respiratoires





% de patients BPCO belgo-luxembourgeois (GOLD 2-4 : 974) avec exacerbations légères, modérées, sévères et fréquentes (2 par an)

TABLEAU I. PROPOSITION D'UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE
SELON LE PHÉNOTYPE DE BPCO

1. BPCO GOLD 3-4 avec emphysème prédominant dans les sommets et diminution de la capacité à l'effort → Considérer la chirurgie de réduction de volume pulmonaire
2. BPCO GOLD 3-4 avec bronchite chronique et exacerbations fréquentes → Considérer le roflumilast
3. BPCO avec éosinophilie dans les expectorations → Considérer les corticostéroïdes topiques.
4. BPCO avec composante asthmatiforme → Considérer les corticostéroïdes topiques.
5. BPCO exacerbateur non fréquent avec neutrophilie dans les expectorations → Corticorésistance, éviter les corticostéroïdes inhalés
6. BPCO avec exacerbations fréquentes (≥ 2 ans) → Considérer un traitement préventif des exacerbations (corticostéroïdes inhalés, vaccinations, arrêt tabac...), et, dans des cas sélectionnés, macrolides au long cours.
7. BPCO avec déficit génétique en α 1-antitrypsine (AAT) → Considérer la perfusion IV d'AAT
8. BPCO avec répercussions systémiques et syndrome inflammatoire persistant → Prise en charge agressive des comorbidités cardio-vasculaires, monitoring du SI

Et bien d'autres....

- Déclin rapide du VEMS
- Dyspnée disproportionnée
- Non fumeurs
- Bronchectasies
- Réponse aux traitements

ACOS Asthma/COPD

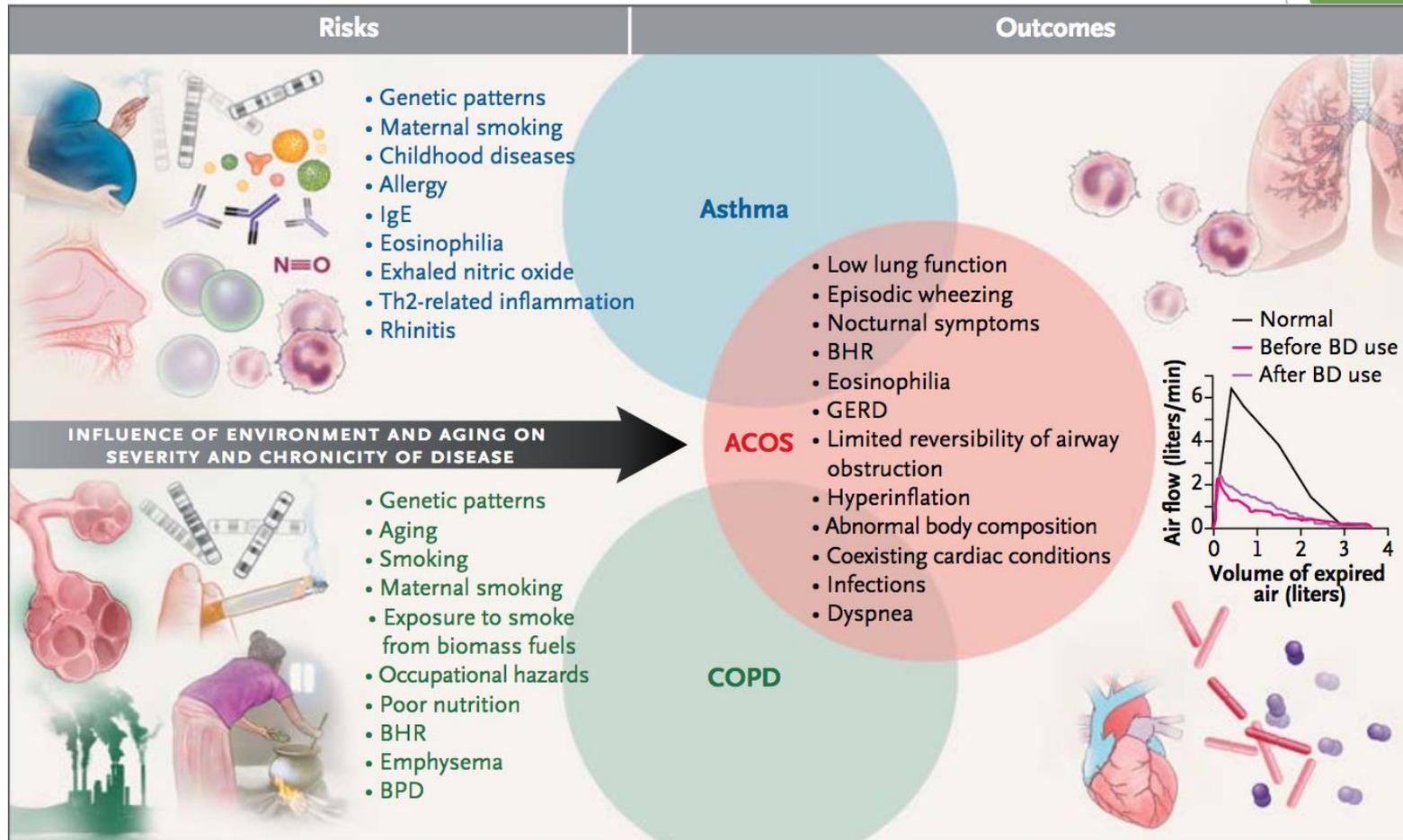


Table 1. Four Examples of Patients with Obstructive Airway Disease.*

Characteristic	Patient with “Easy” Asthma	Patient with “Easy” COPD	Patient with ACOS Stemming from Asthma	Patient with ACOS Stemming from COPD
Age (yr)	21	65	45	45
Atopy	Yes	No	Yes	Yes
Current smoker	No	Yes	No	Yes
Pack-years	0	95	0	20
Dyspnea	Recurrent	Chronic	Chronic with flares	Chronic with flares
Wheezing	Yes	No	Yes	Yes
Reversible airway obstruction	Yes	No	No	Yes
Bronchial hyperresponsiveness	Yes	No	Yes	Yes or no

Diagnostic spirométrique

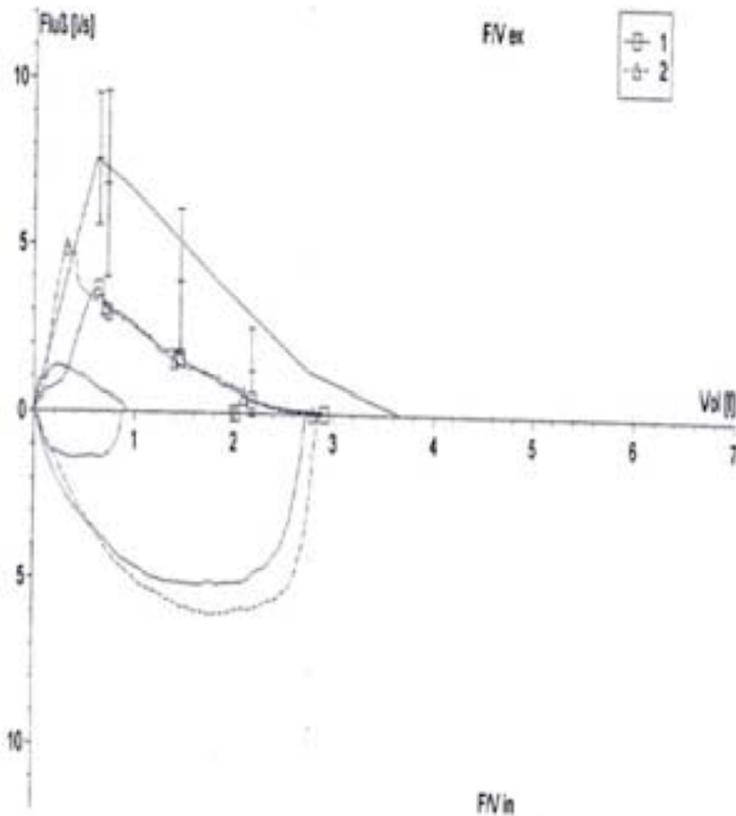
Sd obstructif persistant post-bronchodilatation avec $FEV_1/FCV < 0,70$

Classification de la sévérité selon le VEMS

 GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE™	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
	BPCO légère	BPCO modérée	BPCO sévère	BPCO très sévère
VEMS/CFV	< 0.70	< 0.70	< 0.70	< 0.70
VEMS en % de la valeur prédite	> 80%	< 80% ≥ 50%	< 50% ≥ 30%	< 30% ou < 50% avec insuffisance respiratoire

Mr R. 65 ans

- Prochaine étape ? Réalisation d'une spirométrie



Paramètres **avant** la bronchodilatation

VEMS % du prédit 88 %

VEMS/CVF % du prédit 63 %

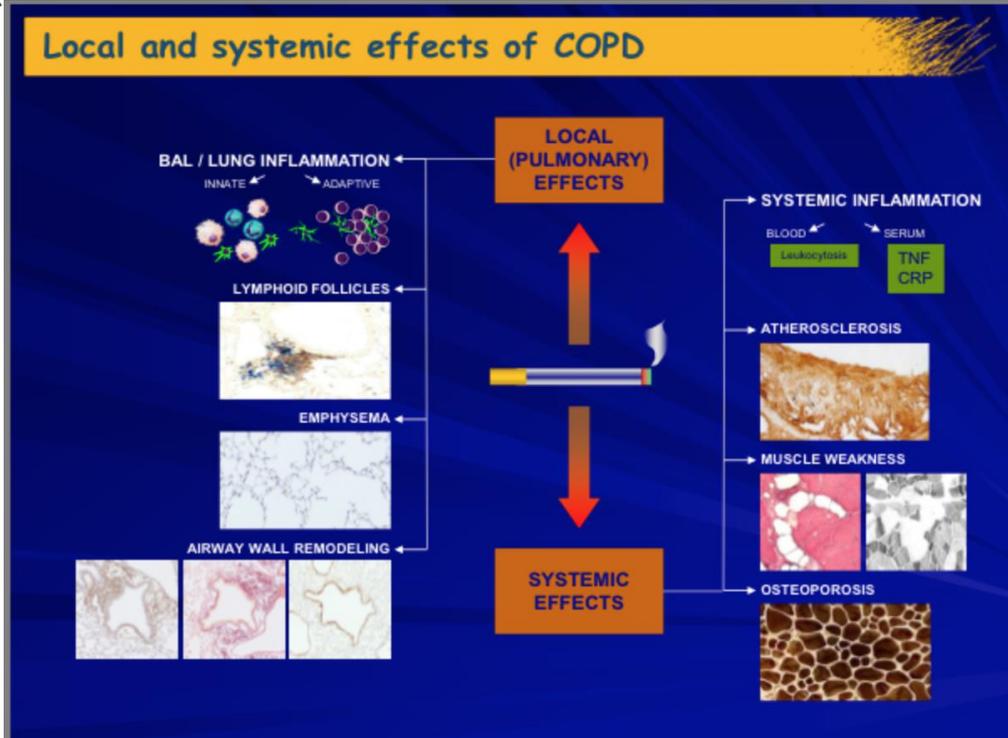
Paramètres **après** la bronchodilatation

VEMS % du prédit 93 %

VEMS1/CVF % du prédit 67 %

Evaluation de la sévérité clinique

- ▶ Modified Medical Research Council (mMRC)
- ▶ COPD Assesement score (CAT)
- ▶ Evaluation de la fréquence des exacerbations :
 - ▶ Fréquence cure antibiotique / cortisone
 - ▶ Hospitalisation
 - ▶ Sévérité de l'obstruction bronchique
- ▶ Evaluation des comorbidités
 - ▶ Maladies cardiovasculaires
 - ▶ Syndrome métabolique
 - ▶ Myopathie
 - ▶ Ostéoporose
 - ▶ Néoplasie
 - ▶ Malnutrition



mMRC

0	Pas essoufflé lors de l' exercice, sauf pour des exercices intenses
1	Essoufflé quand vous marchez rapidement ou montez des pentes très raides
2	Vous ne pouvez pas suivre le rythme des personnes de votre âge, pour une marche à plat, ou vous marchez par étape, car il vous est nécessaire de vous arrêter de temps en temps pour reprendre votre souffle
3	Arrêts en extérieur après une marche d' environ 100 m ou au bout de quelques minutes
4	Votre souffle vous empêche de sortir de la maison

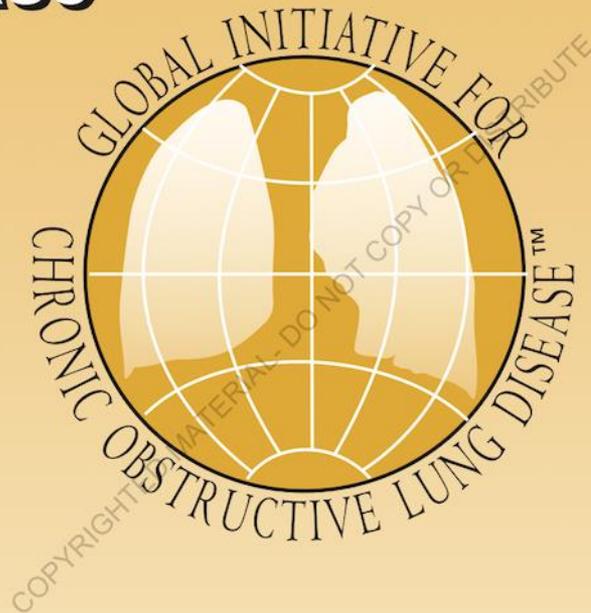
Score CAT

		POINTS	
Je ne tousse jamais	0 1 2 3 4 5	Je tousse tout le temps	<input type="text"/>
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)	<input type="text"/>
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	0 1 2 3 4 5	J'ai la poitrine très oppressée	<input type="text"/>
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)	<input type="text"/>
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	<input type="text"/>
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	0 1 2 3 4 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je dors bien	0 1 2 3 4 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	<input type="text"/>
Je suis plein(e) d'énergie	0 1 2 3 4 5	Je n'ai pas d'énergie du tout	<input type="text"/>
			SCORE TOTAL <input type="text"/>

COPD Assessment Test et le logo CAT est une marque commerciale du groupe de sociétés GlaxoSmithKline.
 © 2009 groupe de sociétés GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.
 Last Updated: February 24, 2012



Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

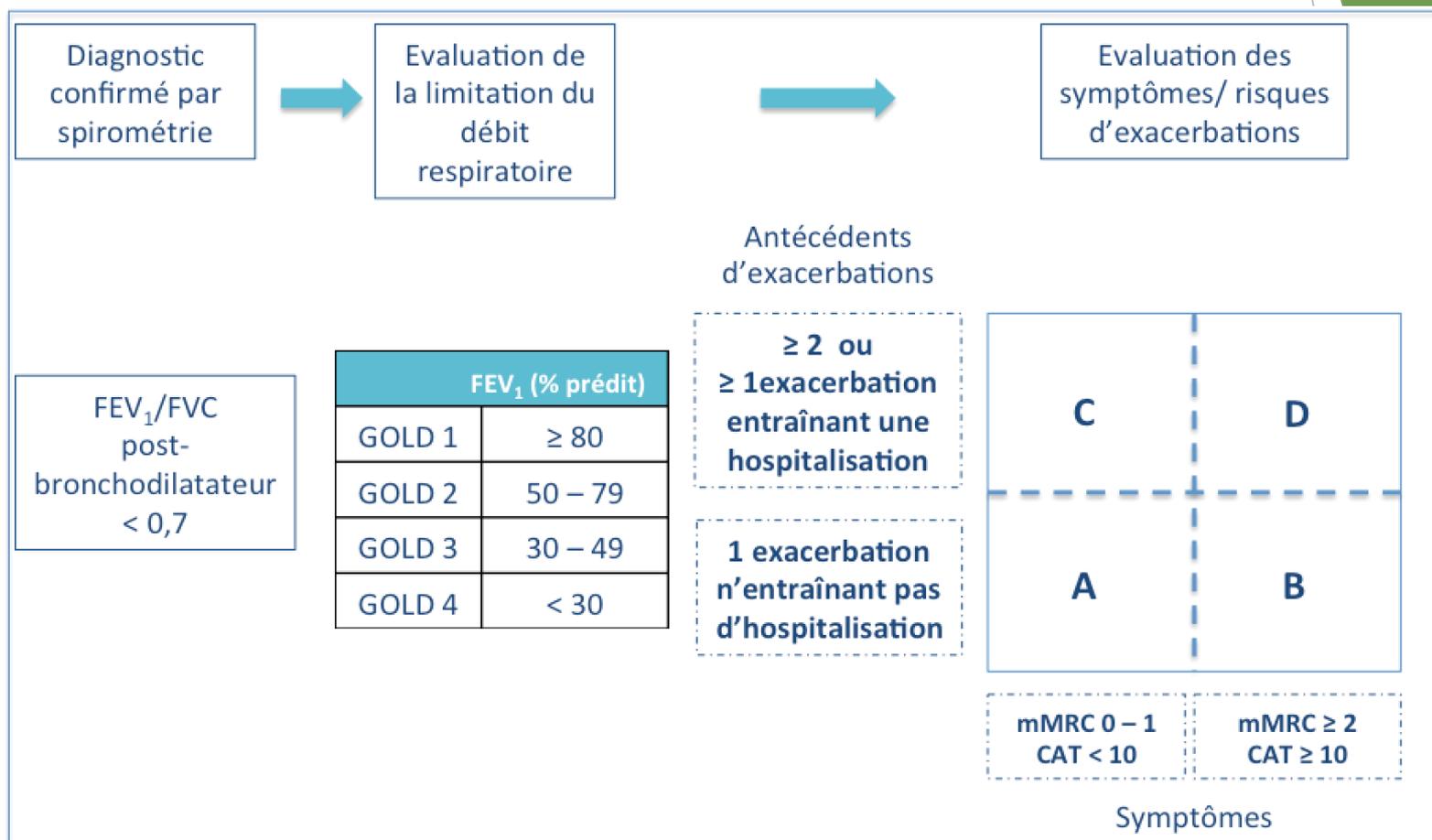


POCKET GUIDE TO COPD DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION

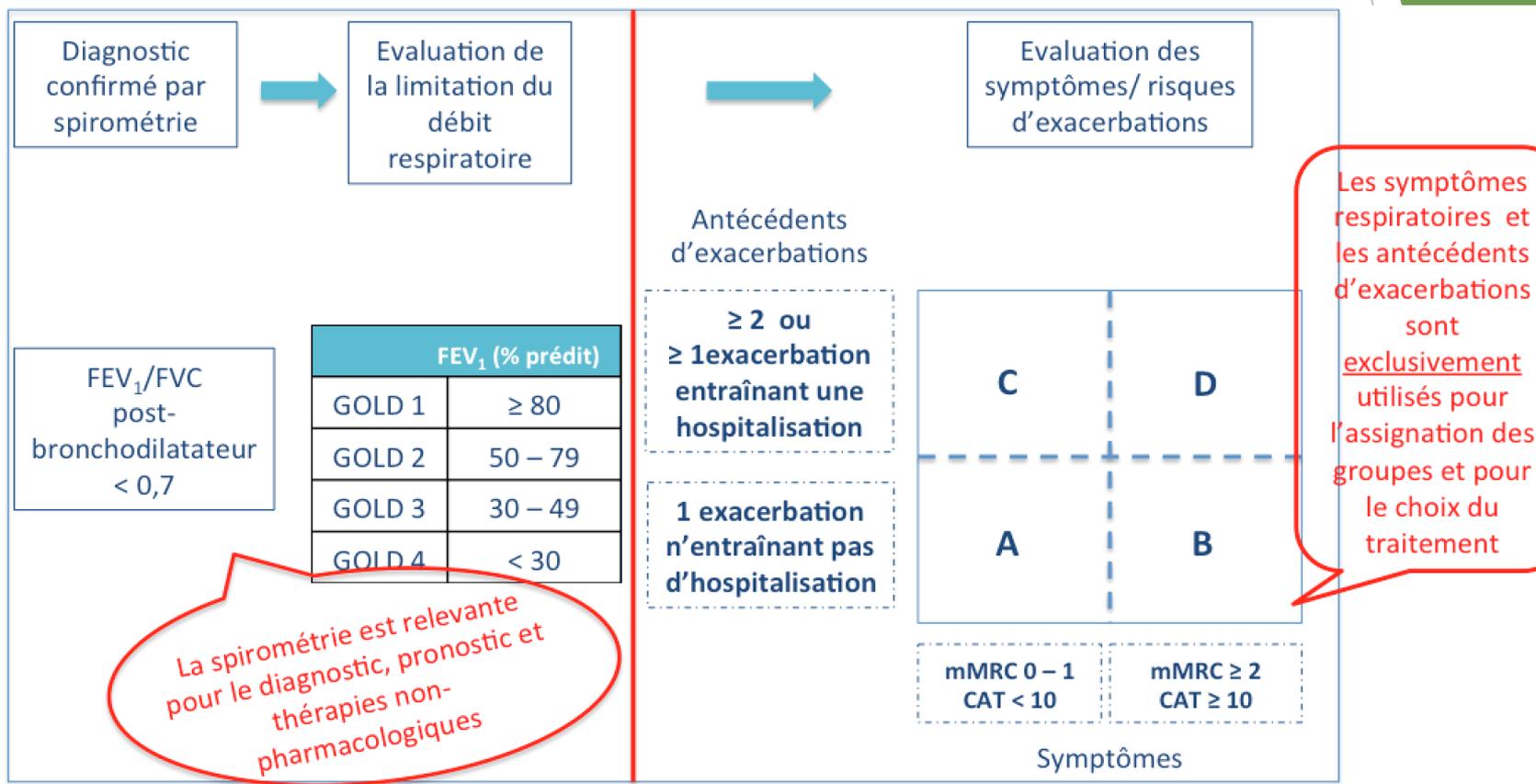
A Guide for Health Care Professionals

2017 REPORT

GOLD 2017



GOLD 2017



Objectifs thérapeutiques de la BPCO

- Soulager les symptômes
- Améliorer la tolérance à l'exercice
- Améliorer l'état de santé



REDUIRE LES SYMPTÔMES

ET

- Prévenir la progression de la maladie
- Prévenir et traiter les exacerbations
- Réduire la mortalité



REDUIRE LE RISQUE

Quand mettre un traitement ?
En présence de symptômes
En cas d'exacerbations > 2 par an



LABA

β_2 -mimétiques à longue durée d'action (LABA)



Oxis®
formotérol
Turbohale® 4,5µg, 9µg
1 à 2x/jour 2 inhalations
+ en cas de besoin
AstraZeneca



Serevent®
salmétérol
Diskus® 50µg
2x/jour 1 dose
GlaxoSmithKline



Onbrez®
indacatérol
Breezhale® 150µg, 300µg
1x/jour 1 inhalation
Novartis



Foradil®
formotérol
Aerolizer® 12µg
2x/jour 1 à 2 gélules à inhaler
Novartis



Formoair®
formotérol
Aérosol doseur 12µg
2x/jour 1 inhalation + en cas de besoin
Chiesi



Formagal®
formotérol
Aérosol doseur 12µg
1 à 2x/jour 1 inhalation
SMB

Remboursé uniquement dans l'asthme



Novolizer Formoterol®
formotérol
Novolizer® 12µg
2x/jour 1 inhalat* + en cas de besoin
Meda Pharma

LAMA

Anticholinergiques à longue durée d'action (LAMA)



Spiriva®Respimat®
tiotropium
Respimat® 2,5µg
1x/jour 2 inhalations
Boehringer Ingelheim



Spiriva®Handihaler®
tiotropium
Handihaler® 18µg
1x/jour 1 gélule à inhaler
Boehringer Ingelheim



Incruse®
umeclidinium
Elipta® 55µg
1x/jour 1 inhalation
GlaxoSmithKline



Seebri®
umeclidinium
Breezhale® 44µg
1x/jour 1 gélule à inhaler
Novartis



Bretaris®Genuair®
acéclidinium
Genuair® 322µg
2x/jour 1 inhalation
Almiral

LAMA/LABA

Associations fixes LAMA/LABA



Spiolto®Respimat®
tiotropium/olodaterol
Respimat® 2,5/2,5µg
1x/jour 2 inhalations
Boehringer Ingelheim



Anoro®
umeclidinium/vilanterol
Elipta® 55/22µg
1x/jour 1 inhalation
GlaxoSmithKline



Ultibro®
glycopyrronium/indacatérol
Breezhale® 43/85µg
1x/jour 1 inhalation
Novartis



Duaklir®
acéclidinium/formotérol
Genuair® 340/12µg
2x/jour 1 inhalation
AstraZeneca

LABA/CSI

Associations fixes LABA/CSI



Symbicort®
formotérol/budésonide
Turbohale® 4,5/160µg, 9/320µg
2x/jour 2 inhalations
+ 2x/jour 1 inhalation
AstraZeneca



Seretide®
salmétérol/fluticasone
Diskus® 50/100µg, 50/250µg,
50/500µg
2x/jour 1 inhalation
GlaxoSmithKline



Relvar®
vilanterol/fluticasone furate
Elipta® 22/92µg, 22/184µg
1x/jour 1 inhalation
GlaxoSmithKline



Bufomix®
formotérol/budésonide
Easyhale® 4,5/160µg, 9/320µg
2x/jour 2 inhalations
+ 2x/jour 1 inhalation
Orion



Inuvair®
formotérol/beclométasone
Nexthale® 6/100µg
2x/jour 2 inhalations
Chiesi

Remboursés uniquement dans l'asthme



Inuvair®
formotérol/beclométasone
Aérosol doseur 6/100µg
2x/jour 2 inhalations
Chiesi

CSI

Corticostéroïdes inhalés (CSI)



Pulmicort®
budésonide
Turbohale® 200µg
2x/jour 400µg
AstraZeneca

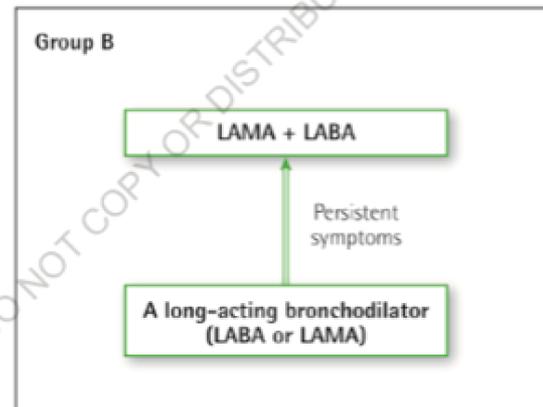
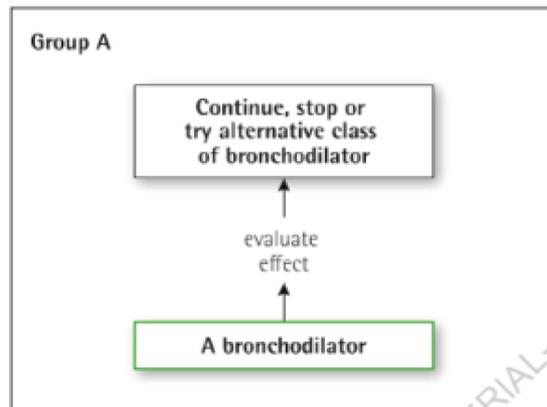
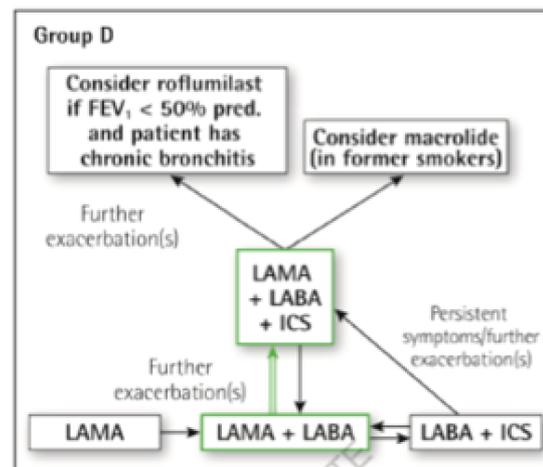
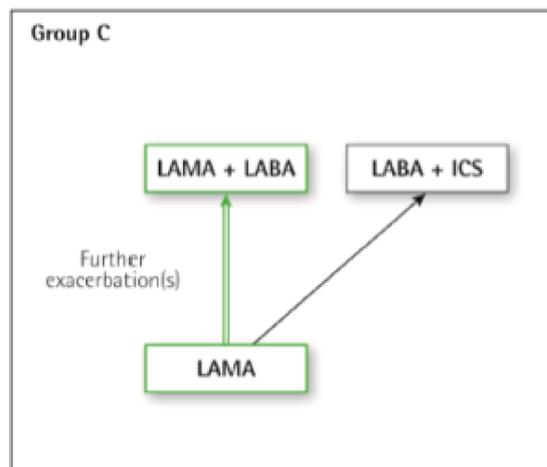


Flixotide®
fluticasone
Diskus® 250µg, 500µg
2x/jour 500µg
GlaxoSmithKline



Flixotide®
fluticasone
Aérosol doseur 250µg
2x/jour 500µg
GlaxoSmithKline

Traitement par inhalation de la BPCO - GOLD 2017



Preferred treatment = →

Rôle limité pour CSI dans les groupes C et D

Aucune place pour CSI dans les groupes A & B

Les LAMA/LABA ont un rôle central et important dans les groupes B, C & D

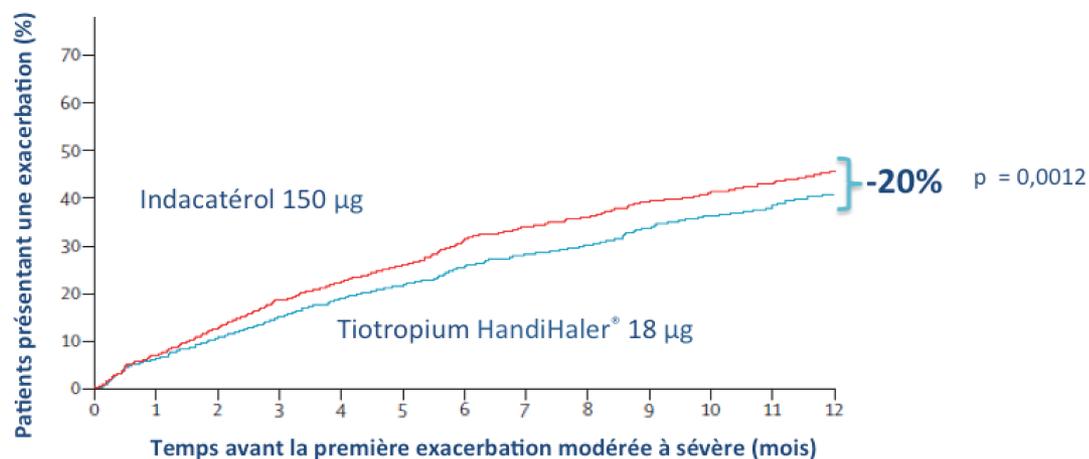
MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE



LABA / LAMA

- ▶ Tiotropium > diminution des exacerbations
 - ▶ > salmétérol : Vogelmeier NEJM, 2011
 - ▶ > indacatérol : Etude Invigorate Lancet, 2013

Le tiotropium réduit significativement le risque d'exacerbations modérées à sévères par rapport à l'indacatérol une fois par jour¹



Adapté de Decramer (INVIGORATE) : essai multicentrique, randomisé, en aveugle, à double placebo, en groupes parallèles d'un an réalisé sur 3444 patients souffrant de BPCO sévère ; objectif principal (non-infériorité de l'indacatérol) non atteint¹

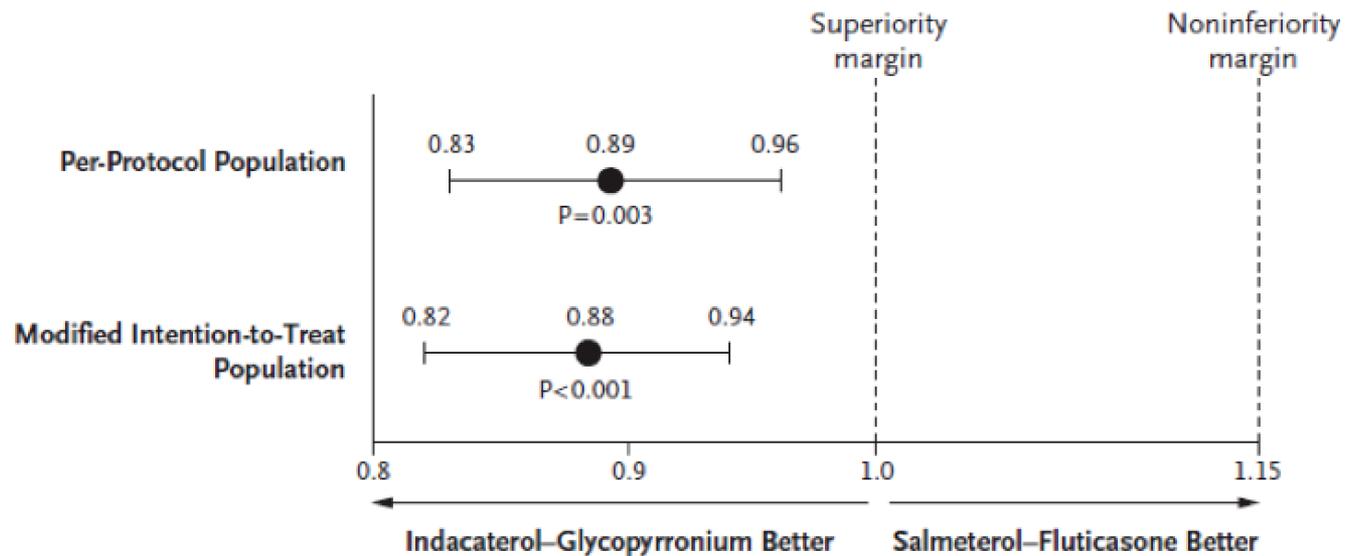
LAMA + LABA en association fixe

(indacatérol-glycopyrronium, uméclidium-vilantérol, tiotropium-olodatérol)

- ▶ Léger bénéfice VEMS avec réduction recours ttt d'urgence
- ▶ Amélioration de la dyspnée chez les patients sévères
- ▶ Pas de bénéfice net sur la survie, Cochrane 2015
- ▶ Intérêt chez exacerbateurs
- ▶ Pas de différence significative entre les différentes combinaisons, méta-analyse Chest 2016

L'association LAMA/LABA, indacatérol/ glycopyrronium, est supérieure au LABA/CSI, salmétérol/fluticasone, en termes de prévention des exacerbations de la BPCO.

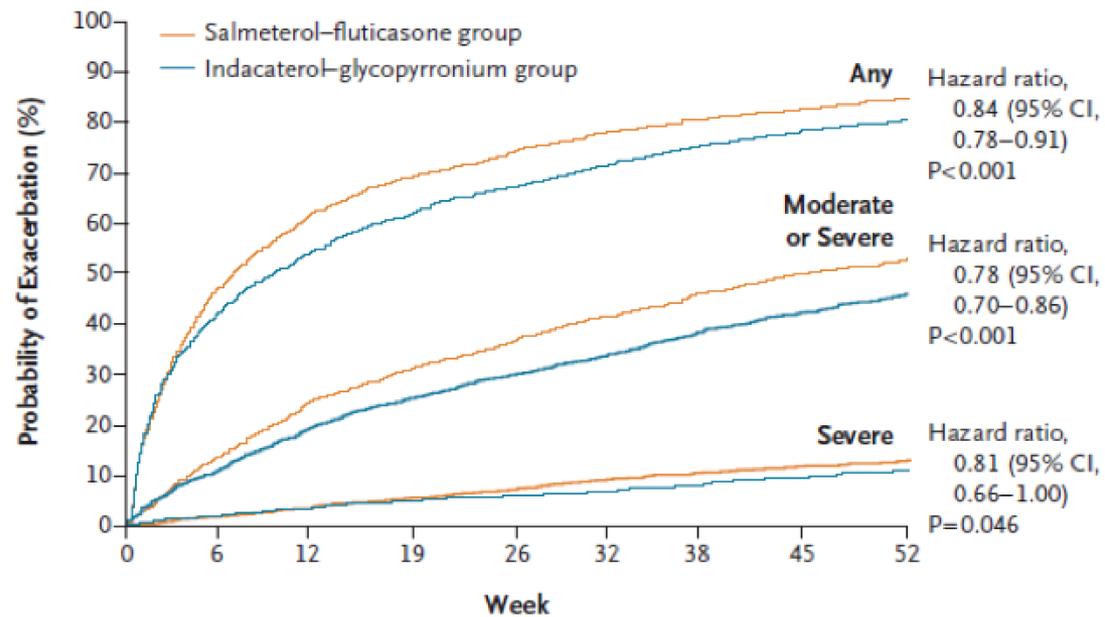
A Rate Ratio for All Exacerbations



Wedzicha, Etude Flame, NEJM 2016

Critère d'évaluation secondaire: temps jusqu'à la première exacerbation

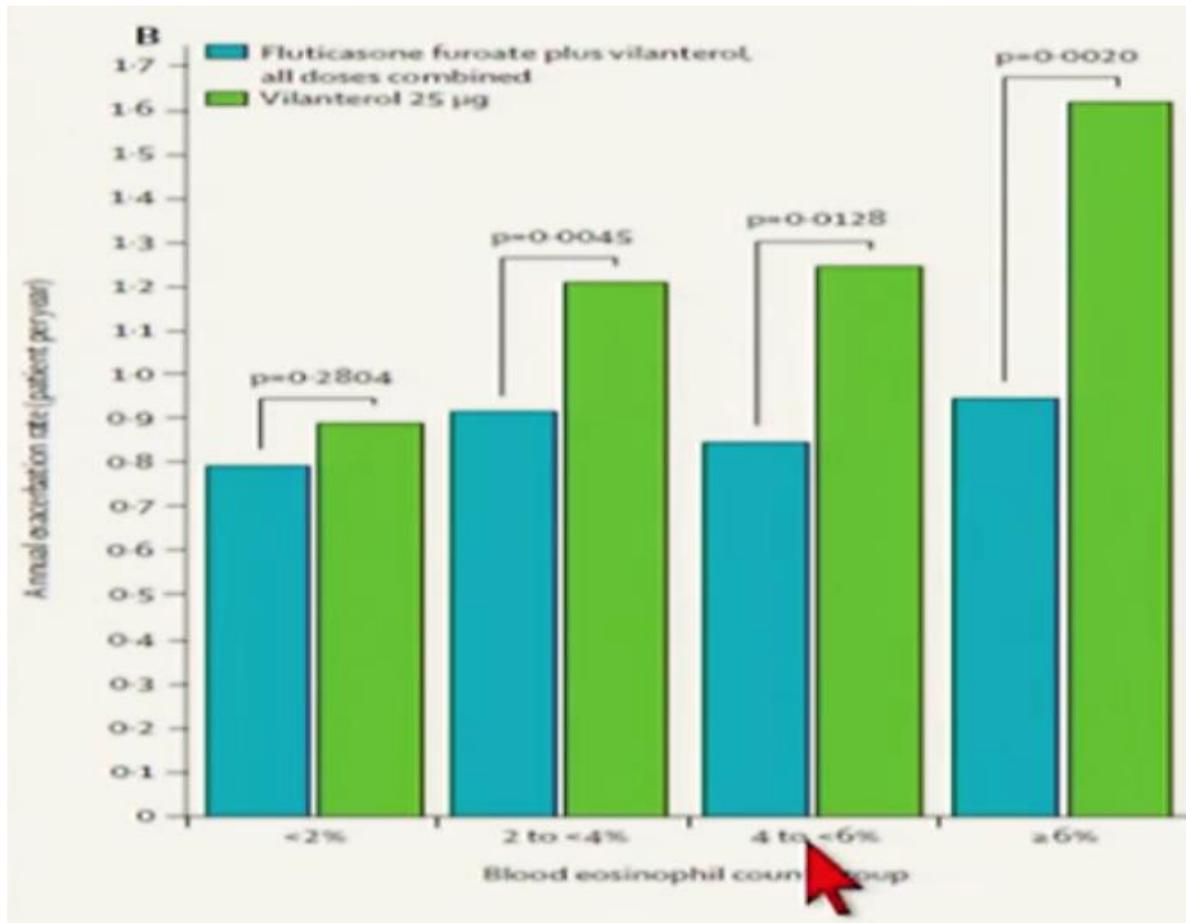
B Time to First Exacerbation



Place des corticostéroïdes inhalés

- ▶ Indication dans les groupes à risque C et D, ACOS, éosinophilie circulante?
- ▶ Les CSI s'ajoutent aux LABA voire aux asso LABA/LAMA pour contrôler le risque d'exacerbations
- ▶ Pas adaptés en monothérapie
- ▶ Comparaison LABA/LAMA versus CSI/LABA
 - ▶ LANTERN 2015 : ultibro versus salmétérol/fluticasone
 - ▶ Impact sur VEMS
 - ▶ Augmentation du délai de la 1^{ère} exacerbation
 - ▶ FLAME 2016, NEJM, patients mMRC >2, obst mod à sévère entre 25-60%, 1 exacerbation
 - ▶ Ultibro réduit de 11% le taux annuel d'exacerbations
 - ▶ Ultibro réduit de 17% le taux annuel d'exacerbations modérées à sévères
- ▶ Effets indésirables, dont pneumonies étude TORCH

Eosinophilie circulante : biomarqueur prédictif de la réponse aux CSI ?



Mr R. 65 ans, VEMS post 93%, une exacerbation dans l'année

► mMRC

Degré	Description
0	Jamais de dyspnée sauf en cas d'effort intense
 1	Dyspnée en cas de marche rapide ou dans les montées légères
2	Marche plus lente que les personnes du même âge en terrain plat du fait d'une dyspnée ou besoin de pauses malgré une vitesse de marche libre
3	A besoin d'une pause pour dyspnée lors d'une marche en terrain plat au bout d'env. 100 m ou de quelques minutes
4	Souffle trop court pour quitter le domicile ou dyspnée en s'habillant ou se déshabillant

Mr R. 65 ans, VEMS post 93%, une exacerbation dans l'année

► CAT

Résultat
GOLD?
Traitement
proposé?

Je ne tousse jamais	0 1 2 X 4 5	Je tousse tout le temps	
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	0 1 X 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 inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	0 1 2 3 4 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	
Je dors bien	0 1 2 3 4 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	
Je suis plein(e) d'énergie	0 1 2 3 4 5	Je n'ai pas d'énergie du tout	
			SCORE TOTAL 3

Mr R. 65 ans

::::> Stade A : VEMS à 93%, peu symptomatique mMRC 1 et CAT 3, pas d'exacerbation

- ▶ Proposition éventuelle d'un SABA ou SAMA - éducation
- ▶ Sevrage tabagique
- ▶ Vaccination grippale et antipneumococcique
- ▶ On insiste sur le maintien d'une activité physique

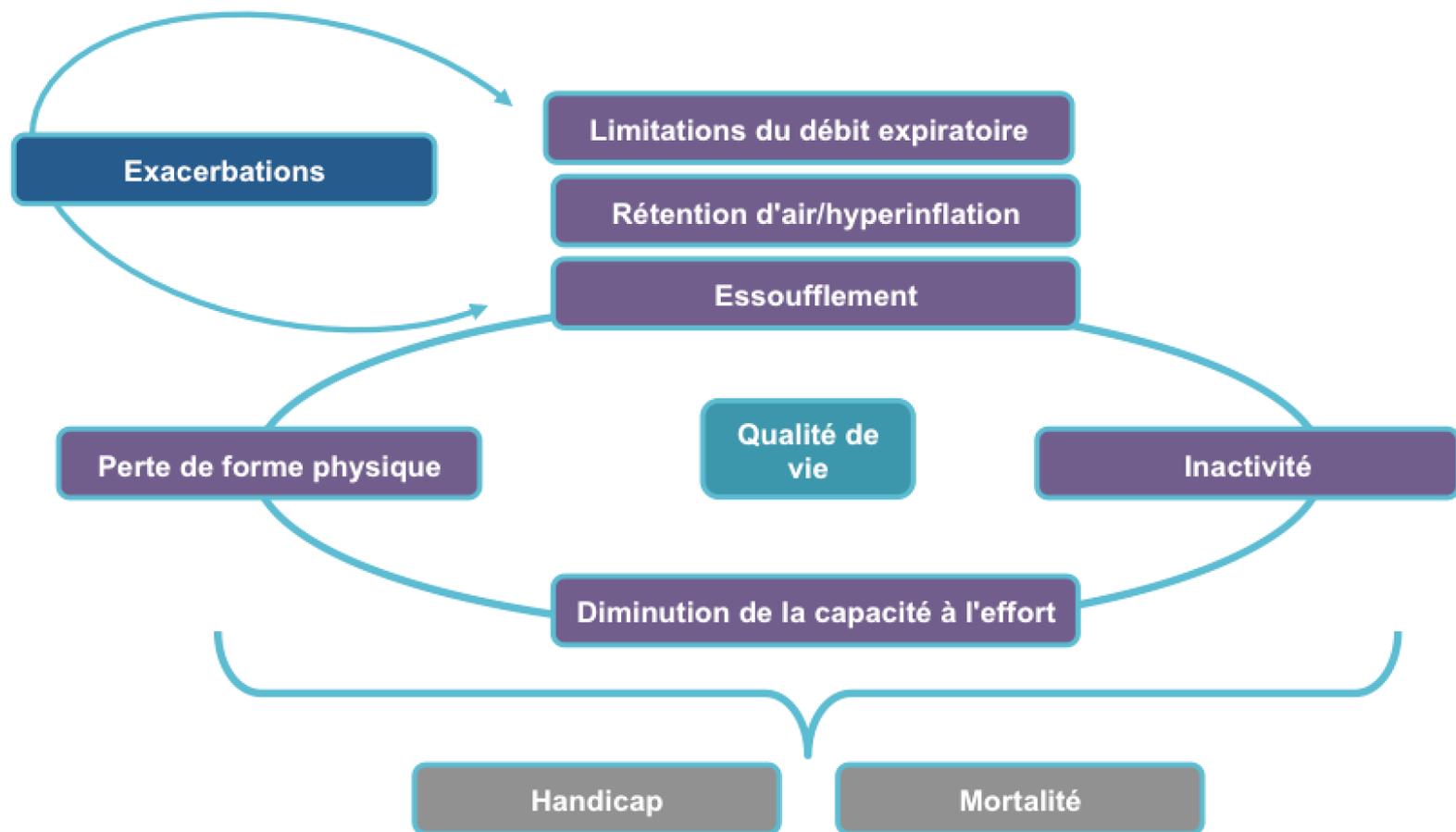
::::> si VEMS à 45% :

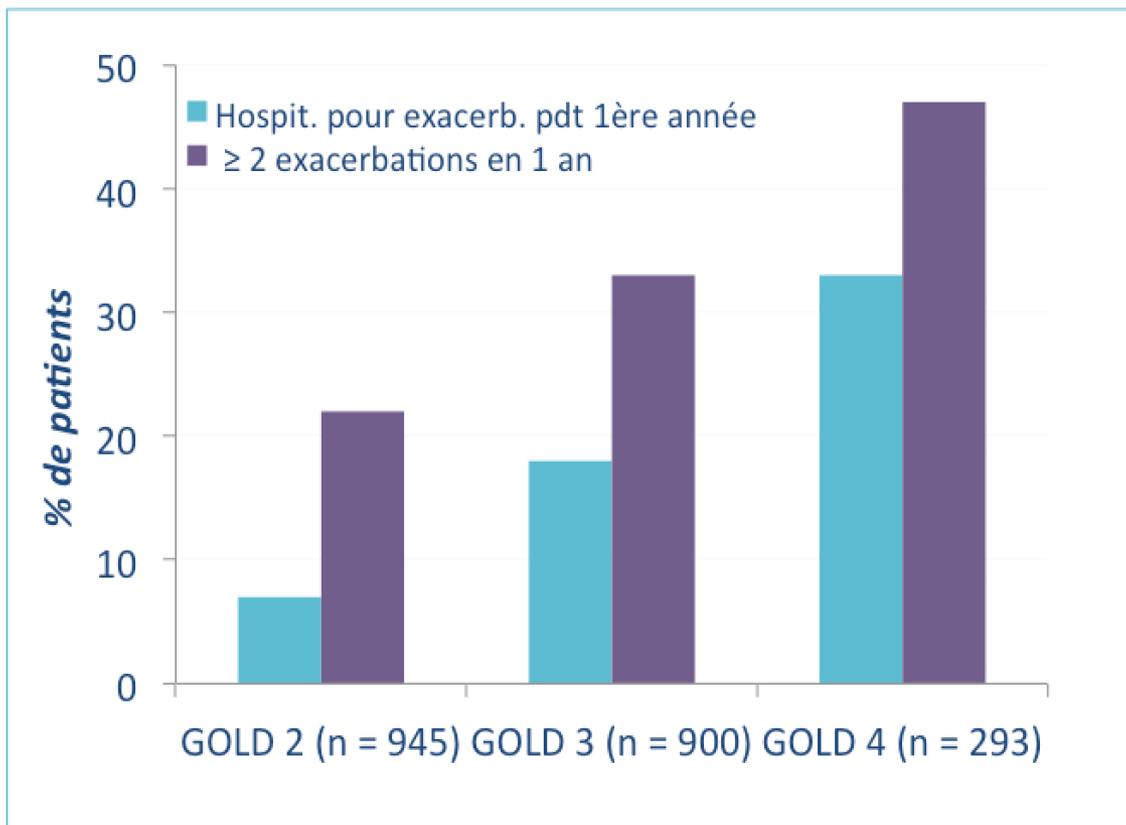
Stade A, discuter LAMA versus LABA

::::> si VEMS à 45%, peu symptomatique avec mMRC à 1 mais 2 exacerbations dans l'année :

Stade C, Proposition LAMA/LABA voire CSI/LABA

Impact des exacerbations





Adapté d'ECLIPSE : étude observationnelle menée chez 2138 patients atteints de BPCO¹

- Les exacerbations sévères ne se limitent pas aux stades avancés de BPCO¹
- Les antécédents d'exacerbations constituent le meilleur prédicteur des exacerbations de la BPCO^{1,2}

Table 5.3. Key points for the management of exacerbations

- Short-acting inhaled beta₂-agonists, with or without short-acting anticholinergics, are recommended as the initial bronchodilators to treat an acute exacerbation **(Evidence C)**.
- Systemic corticosteroids can improve lung function (FEV₁), oxygenation and shorten recovery time and hospitalization duration. Duration of therapy should not be more than 5-7 days **(Evidence A)**.
- Antibiotics, when indicated, can shorten recovery time, reduce the risk of early relapse, treatment failure, and hospitalization duration. Duration of therapy should be 5-7 days **(Evidence B)**.
- Methylxanthines are not recommended due to increased side effect profiles **(Evidence B)**.
- Non-invasive mechanical ventilation should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure **(Evidence A)**.
- NIV should be the first mode of ventilation used in COPD patients with acute respiratory failure who have no absolute contraindication because it improves gas exchange, reduces work of breathing and the need for intubation, decreases hospitalization duration and improves survival **(Evidence A)**.

OVERALL KEY POINTS:

- *Smoking cessation is key. Pharmacotherapy and nicotine replacement reliably increase long-term smoking abstinence rates.*
- *The effectiveness and safety of e-cigarettes as a smoking cessation aid is uncertain at present.*
- *Pharmacologic therapy can reduce COPD symptoms, reduce the frequency and severity of exacerbations, and improve health status and exercise tolerance.*
- *Each pharmacologic treatment regimen should be individualized and guided by the severity of symptoms, risk of exacerbations, side-effects, comorbidities, drug availability and cost, and the patient's response, preference and ability to use various drug delivery devices.*
- *Inhaler technique needs to be assessed regularly.*
- *Influenza vaccination decreases the incidence of lower respiratory tract infections.*
- *Pneumococcal vaccination decreases lower respiratory tract infections.*
- *Pulmonary rehabilitation improves symptoms, quality of life, and physical and emotional participation in everyday activities.*
- *In patients with severe resting chronic hypoxemia, long-term oxygen therapy improves survival.*
- *In patients with stable COPD and resting or exercise-induced moderate desaturation, long-term oxygen treatment should not be prescribed routinely. However, individual patient factors must be considered when evaluating the patient's need for supplemental oxygen.*
- *In patients with severe chronic hypercapnia and a history of hospitalization for acute respiratory failure, long-term non-invasive ventilation may decrease mortality and prevent re-hospitalization.*
- *In select patients with advanced emphysema refractory to optimized medical care, surgical or bronchoscopic interventional treatments may be beneficial.*
- *Palliative approaches are effective in controlling symptoms in advanced COPD.*



Quizz

► Patient 72 ans, tabagique 56PA, VEMS 65%, 1 exacerbation/an
HTA sous concor

Score CAT 14

BPCO GOLD B

:::> LAMA ou LABA, si échec : LAMA/LABA, duovent au besoin

Sevrage tabagique, réhabilitation effort, vaccinations

► Patient 74 ans, tabagique 45PA, VEMS 47%, mMRC >2, 2 exacerbations/an

BPCO GOLD D

:::> LAMA/LABA/CSI, duovent au besoin, sevrage tabagique, vaccinations,
réhabilitation effort, support nutritionnel

Quizz

- ▶ Mme M 50 ans, consulte pour bronchite, rhume des foins depuis l'enfance, tabagisme actif 40PA

Toux, expectorations chroniques matinales, 3 bronchites/an

EFR / Tiffeneau 61%, VEMS pré 1,8L soit 68% et post 2,1L soit 70%

:::> ACOS avec TVO modéré, indication CSI, sevrage tabagique

Merci de votre attention

