



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## Traitement pharmacologique de la BPCO

Les interventions pharmacologiques abordées dans ce chapitre sont :

- aides au sevrage tabagique ;
- bronchodilatateurs bêta2 agonistes, anticholinergiques et méthylxanthines ;
- corticoïdes inhalés et par voie générale ;
- associations de corticoïdes et bêta2 agonistes longue durée ;
- vaccins ;
- mucolytiques ;
- statines ;
- compléments nutritionnels et stéroïdes anabolisants ;
- antileucotriènes ;
- antitussifs ;
- dépresseurs respiratoires ;
- alpha1 antitrypsine ;
- antibiotiques ;
- oxygénothérapie ;
- bêta-bloquants ;
- traitements de la dépression ;
- traitements de l'ostéoporose ;

Les objectifs généraux de la prise en charge de la BPCO sont de :

- réduire la mortalité ;
- limiter le handicap en soulageant les symptômes et en améliorant la tolérance à l'exercice et la qualité de vie ;
- réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations ;
- ralentir la dégradation progressive de la fonction respiratoire ;
- diminuer le risque de complications (insuffisance respiratoire chronique, hypertension artérielle pulmonaire) ;
- limiter l'impact des comorbidités ;
- au prix d'un minimum d'effets indésirables des traitements.

Le texte qui suit est fondé sur (i) les recommandations SPLF 2003 et GOLD 2007, (ii) l'analyse de la bibliographie pertinente identifiée lors de l'interrogation des bases de données, l'ensemble servant de support aux recommandations.

### Question 1 : Quelle prise en charge pharmacologique du sevrage tabagique ?

#### Prévention et réduction des facteurs de risque

L'arrêt du tabagisme est la principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire [1-5]. Les études sur le sevrage tabagique portant spécifiquement sur des populations de BPCO sont peu nombreuses [5-7]. Les stratégies d'aide au sevrage sont similaires à celles utilisées en population générale, à commencer par le conseil minimal [8,9].

Le texte qui suit est fondé sur les recommandations de la HAS [10,11] et l'analyse des références complémentaires identifiées par la recherche bibliographique [12-18].

#### Q1-1 : Tabagisme - Prévention et arrêt

##### Q1-1-1 : Prise en charge générale du tabagisme [3,10-14]

Le simple fait de poser la question : « fumez-vous ? », et si la réponse est : « oui », d'ajouter : « je peux vous aider » a fait la preuve de son efficacité sur l'arrêt du tabac en médecine générale (« conseil minimal ») [9] (niveau de preuve élevé).

Lorsque le désir d'arrêter de fumer est exprimé, il est recommandé (G1+) au médecin d'explorer les motivations et les freins à l'arrêt du tabagisme. Cette démarche permet de fixer une date d'arrêt et de renforcer la motivation tout au long du sevrage.

Avant l'arrêt, il est recommandé d'explorer le degré de dépendance pharmacologique par le test de Fagerström (cf. Annexe 1), les facteurs anxio-dépressifs et les comportements addictifs associés (alcool...) (G1+).

Chez les fumeurs dépendants, le premier objectif à rechercher est l'adhésion à un projet d'arrêt complet et définitif (niveau de preuve modéré).

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être proposées pour augmenter l'efficacité des autres traitements et prévenir les rechutes chez les sujets dépendants (G2+).

Les 3 seules thérapeutiques médicamenteuses validées et recommandées pour l'arrêt du tabac chez un sujet dépendant du tabac, sont à ce jour, les substituts nicotiques, la varénicline et le bupropion (niveau de preuve élevé, G1+).

Ils peuvent être hiérarchisés de la façon suivante :

- traitement de 1<sup>re</sup> intention : les substituts nicotiques (G1+) ;
- 2<sup>e</sup> intention : substituts nicotiques s'ils n'avaient pas été utilisés correctement lors des essais antérieurs ou varénicline (G1+) ;
- 3<sup>e</sup> intention : bupropion (G2+).

Les contre-indications sont croissantes pour ces médicaments, justifiant leurs places respectives dans la stratégie thérapeutique.

Chacun de ces médicaments double le taux de succès [12-14] (niveau de preuve élevé).

Chez les fumeurs dépendants, l'aide médicamenteuse est d'autant plus efficace que la dépendance est forte (niveau de preuve faible).

Le choix entre les substituts nicotiques et la varénicline dépend des habitudes du prescripteur et de l'état général et des pathologies associées du patient. Les résultats cliniques sont globalement équivalents.

Ni la varénicline ni le bupropion ne peuvent être prescrits dans le cadre d'une réduction de consommation.

La mesure du CO dans l'air expiré peut être proposée pour renforcer la motivation avant l'arrêt, puis le contrôle de l'abstinence tabagique quand cette mesure est disponible (G2+).

### Q1-1-2 : Traitement substitutif nicotinique pour l'arrêt du tabac chez les BPCO [5,10,12,14]

La substitution nicotinique est l'un des trois médicaments recommandés pour l'arrêt tabagique (G1+). Le traitement nicotinique substitutif (timbre, gomme, comprimé à sucer, pastille sublinguale, inhalateur) est d'autant plus efficace qu'il est accompagné d'une prise en charge comportementale médicale ou paramédicale, de type thérapie cognitivo-comportementale (niveau de preuve modéré) ; il n'existe pas d'étude spécifique sur la prise en charge comportementale pour les patients porteurs d'une BPCO [6,7].

### Q1-1-3 : Substitution nicotinique orale

Elle fait appel aux gommes, aux pastilles sublinguales, aux comprimés à sucer ou aux inhalateurs. Ces traitements sont deux fois plus efficaces que le placebo [12,14], ils diminuent l'inconfort du sevrage et permettent un meilleur contrôle initial du poids.

### Systèmes transdermiques (= patch = timbre)

Ils permettent de délivrer un apport constant de nicotine (environ 1 mg/h) sur une période de 16 ou 24 heures.

### Prescription des substituts nicotiques

Il est recommandé :

- d'arrêter totalement de fumer dès le début du traitement (G1+) ;
- d'utiliser une posologie suffisante en utilisant la posologie forte recommandée pour chacune des formes chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes/j (G1+), la persistance de symptômes de manque justifie l'augmentation de la posologie des substituts nicotiques puis en adaptant éventuellement les doses afin d'assurer une substitution de 80 % de l'apport nicotinique du tabac.

Il n'existe pas d'études comparatives permettant de privilégier l'une ou l'autre des nombreuses formes orales et transdermiques disponibles. Les études comparatives montrent une efficacité presque identique des différentes formes orales et transdermiques disponibles [12]. Le choix d'une forme ou de l'autre ou de leur association résulte de l'expérience du prescripteur et des souhaits du patient. La persistance de sensations de manque les premiers jours fait recommander la prise combinée de plusieurs formes galéniques (timbre + forme orale) (niveau de preuve élevé).

La durée du traitement recommandée en France est de 3 mois (niveau de preuve élevé).

Un remboursement par la Sécurité Sociale de 50 € par an sur prescription médicale des substituts nicotiques et de la varénicline est assuré (remboursement de 150 € par an pour les femmes enceintes et les bénéficiaires de la CMU). Certaines mutuelles complètent ce remboursement de la Sécurité sociale.

### Q1-1-4 : La varénicline [10,13]

La varénicline est un médicament réservé à la prescription médicale. Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse décrite. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées (30-40 % contre 11 % dans le groupe placebo) [13]. Elles sont à leur maximum au cours de la 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> semaine de traitement. Cet agoniste partiel des récepteurs nicotiques composés des sous-unités alpha4 et bêta2, réduit à la fois les envies de fumer et le plaisir ressenti en fumant. La posologie recommandée est de 0,5 mg le matin pendant trois jours, puis 0,5 mg matin et soir pendant quatre jours, puis 1 mg matin et soir. La durée du traitement recommandée est de 12 semaines (G1+), le tabagisme devant être arrêté lors des deux premières semaines de traitement.

Il n'y a pas de justification à associer la varénicline au bupropion ou aux substituts nicotiques (niveau de preuve élevé).

### Q1-1-5 : Le bupropion [5,10,15]

Le bupropion est un médicament réservé à la prescription médicale. Il est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions et chez

les femmes enceintes et qui allaitent. Il existe des interactions avec de nombreux médicaments. L'effet secondaire le plus fréquent est l'insomnie (48 % avec le bupropion contre 30 % avec les substituts nicotiques et 20 % pour les placebo). Ce psychotrope agit en inhibant la recapture cérébrale de la dopamine et de la noradrénaline. La posologie recommandée est de 150 mg en une prise le matin pendant la première semaine puis, à partir de la deuxième semaine, de 150 mg matin et soir. La durée du traitement recommandée est de, au minimum, 7 à 9 semaines (G1+), le tabagisme devant être arrêté lors de la deuxième semaine de traitement.

Le bupropion peut être utilisé en association à la substitution nicotinique (niveau de preuve faible).

## Q1-2 : Prévention des rechutes

La moitié des fumeurs ayant arrêté de fumer au moins 3 mois rechutent dans les 9 mois qui suivent. Ce taux de rechute est le même, quel que soit le traitement ayant facilité l'arrêt. Les thérapies cognitivo-comportementales sont recommandées avec un niveau de preuve faible pour diminuer ce taux de rechute (G2+). Ces thérapies cognitivo-comportementales nécessitent une formation spécifique du médecin.

## Q1-3 : Stratégie de réduction de risque

En cas d'échec de l'arrêt du tabac après plusieurs tentatives de sevrage bien conduites, il est licite de proposer une réduction de consommation en s'aidant de produits de substitution nicotinique. En effet, il est possible que la réduction du tabagisme ralentisse le déclin du VEMS, sans qu'il existe de preuve objective formelle à ce jour de bénéfice sur l'évolution de la BPCO (niveau de preuve faible). Toutefois, une réduction de consommation du nombre de cigarettes d'au moins 50 %, avec réduction observée du taux de CO dans l'air expiré sur plus de trois mois, doit faire envisager une nouvelle tentative d'arrêt (accord professionnel). La réduction de consommation peut être proposée comme une étape au cours d'un processus menant à un sevrage complet [16-18]. Il est donc recommandé (niveau de preuve modéré) de remettre en cause régulièrement cette stratégie au profit d'une abstinence complète définitive (G1+).

## Question 2 : Quels objectifs de la prise en charge sont accessibles aux traitements pharmacologiques de la BPCO ?

Les principaux objectifs du traitement pharmacologique des patients atteints de BPCO sont la prévention et le contrôle des symptômes, la réduction de la fréquence et de la sévérité des exacerbations, l'amélioration de la qualité de vie, et enfin l'amélioration de la tolérance à l'exercice.

Deux études récentes menées sur de larges effectifs confirment l'efficacité symptomatique des bronchodilatateurs et des associations corticoïdes inhalés et  $\beta$ 2-agoniste

### Points clés

- L'arrêt du tabagisme, principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire, est un objectif prioritaire, quel que soit le stade de la maladie (G1+).
- Le conseil minimal doit être proposé à tout fumeur et renouvelé régulièrement (G1+).
- Les 3 traitements recommandés d'aide au sevrage tabagique (isolés ou associés) sont : les substituts nicotinique, le bupropion et la varénicline (G1+).
- Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent également être proposées (G2+).
- Il est recommandé de prescrire les substituts nicotiques en première intention, la varénicline en deuxième intention et le bupropion en troisième intention, compte tenu des rapports bénéfice/risque spécifiques de chacun de ces médicaments.
- Chez les sujets qui ne peuvent s'arrêter complètement de fumer, la réduction du tabagisme partiellement compensée par substitution nicotinique peut être envisagée (niveau de preuve faible) dans un objectif final de cessation définitive du tabagisme (G1+).

de longue durée d'action sur la qualité de vie et la fréquence des exacerbations (niveau de preuve élevé) [19,20].

Alors que l'arrêt du tabac a clairement montré son efficacité sur le déclin du VEMS chez les patients atteints de BPCO, ces deux études en revanche ne tranchent pas le débat sur l'efficacité des traitements médicamenteux sur le déclin à long terme du VEMS [20,21]. Le tiotropium réduit de façon significative le déclin à long terme du VEMS chez les patients GOLD stade II et chez les patients sans traitement de fond associant un  $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé (CSI) (étude UPLIFT, [20]). Toutefois l'amplitude de cette réduction est faible, la pente de déclin passant de 47 à 43 ml/an (niveau de preuve faible). Dans une analyse *post hoc* de l'étude TORCH sur 3 ans, une réduction de faible amplitude de la vitesse de déclin du VEMS est rapportée sous salmétérol-fluticasone (39 ml/an), salmétérol (42 ml/an) ou fluticasone (42 ml/an) *versus* placebo (55 ml/an) [21]. La réduction de la mortalité sous traitement pharmacologique reste aussi controversée.

L'efficacité du traitement par bronchodilatateurs inhalés associés ou non à des corticoïdes inhalés peut être observée sur la dyspnée et le débit de pointe dans les 15 jours qui suivent le début du traitement [22,23].

Les traitements sont introduits en fonction du niveau de sévérité de la maladie et de la symptomatologie. Cependant, chaque type de traitement est à adapter pour chaque patient car la relation entre la sévérité de la maladie et le degré d'obstruction bronchique est influencée par d'autres facteurs, comme la fréquence et la sévérité des exacerbations, la présence d'une ou plusieurs complications, la présence d'une insuffisance respiratoire chronique, la présence de co-morbidités (pathologie cardiovasculaire, troubles du sommeil, etc.) et la qualité de vie.

Pour les traitements par voie inhalée, une attention particulière doit être portée à l'apprentissage et l'évaluation de la

technique d'inhalation. Le choix du dispositif d'inhalation dépend de l'aptitude et de l'habileté du patient [24]. Les patients BPCO ont plus de difficulté dans la coordination des mouvements et ont plus de difficultés à utiliser un aérosol doseur en comparaison aux volontaires sains et aux jeunes asthmatiques.

Des dispositifs déclenchés par l'inspiration ou des chambres d'inhalation sont disponibles pour la plupart des formulations. Les inhalateurs de poudre sèche pourraient être plus pratiques et pourraient augmenter le dépôt bronchique de la molécule, même si cela n'a pas été prouvé chez les patients BPCO. Il est important de s'assurer que la technique d'inhalation est correcte à chaque consultation (G2+) [24,25]. L'administration de bronchodilatateurs par nébulisation n'est pas recommandée, dans le cas général, pour le traitement de fond car la supériorité de son efficacité par rapport aux dispositifs inhalés précédents n'est pas démontrée. De plus elle est d'un coût élevé et nécessite une maintenance appropriée (G1-) [26]. Toutefois une amélioration symptomatique de certains malades avec obstruction bronchique très sévère (stade IV) peut être obtenue par de fortes doses de bronchodilatateurs administrés par nébulisation (niveau de preuve faible).

#### Points clés

- Au cours de la BPCO à l'état stable la prescription de bronchodilatateurs inhalés associés ou non à une corticothérapie inhalée est recommandée afin d'améliorer les symptômes et la qualité de vie et de réduire la fréquence des exacerbations (G1+).
- Pour les formes inhalées, il est essentiel de s'assurer que la technique d'inhalation est correcte à chaque consultation (G2+).

### Question 3 : Quels sont les indications et les effets des bronchodilatateurs et des corticostéroïdes dans la prise en charge de la BPCO en état stable ?

#### Q3-1 : Les bronchodilatateurs utilisés seuls sans corticothérapie inhalée associée

##### Nature des bronchodilatateurs

Sous le terme de bronchodilatateurs sont regroupés deux familles (classes) de médicaments : d'une part, les bêta-2 agonistes, de courte (salbutamol, terbutaline) ou longue durée d'action (salmétérol, formotérol) et, d'autre part les anticholinergiques de courte (ipratropium) ou longue durée d'action (tiotropium).

Les traitements qui augmentent le VEMS ou améliorent d'autres paramètres spirométriques, en diminuant le tonus musculaire lisse, sont appelés bronchodilatateurs [27]. Il n'existe pas de relation étroite entre l'augmentation des débits expiratoires (VEMS, DEP) et l'amélioration de la symptomatologie [28,29] ; celle-ci est plus vraisemblablement liée à une réduction de la distension qui est corrélée à la

réduction de la dyspnée au repos et à l'amélioration de la tolérance à l'exercice [30-34] (niveau de preuve élevé). Ainsi, le bénéfice clinique rapporté par le malade prime sur l'éventuelle amélioration des débits expiratoires.

#### Effets sur l'évolution de la BPCO et du VEMS

Les bronchodilatateurs ne modifient pas le déclin de la fonction respiratoire en cas de BPCO légère (stade I de GOLD), (niveau de preuve modéré).

Le ralentissement du déclin du VEMS associé à la prise de salmétérol est significatif mais de faible amplitude dans l'étude TORCH (niveau de preuve faible) [21].

Le tiotropium ralentit de façon significative mais avec une faible amplitude (effet clinique modéré) le déclin du VEMS chez les patients qui présentent une BPCO modérée (stade II GOLD) et chez les patients ne recevant pas de  $\beta_2$ -agoniste de longue durée d'action, ou de corticoïde inhalé (niveau de preuve faible) [20].

#### Effets sur les symptômes, les exacerbations et la qualité de vie des patients atteints de BPCO

Les bronchodilatateurs sont recommandés dans la prise en charge symptomatique de la BPCO (G1+) [35-38].

Ils peuvent être administrés soit à la demande pour soulager les symptômes existants ou lors d'aggravation, soit de façon régulière, en traitement de fond pour prévenir ou réduire les symptômes. Dans ce dernier cas, et pour des raisons pratiques, il est recommandé d'utiliser un traitement de fond par un bronchodilatateur de longue durée d'action plutôt que par un bronchodilatateur de courte durée d'action (G1+) [21-24].

Le traitement de fond par  $\beta_2$  agoniste de longue durée d'action [39,41] ou par anticholinergiques de courte ou longue durée d'action améliore la qualité de vie [39-41], et réduit le taux d'exacerbations de la BPCO [19-20,43,44] (niveau de preuve élevé).

Les effets secondaires des deux classes de bronchodilatateurs ( $\beta_2$  agonistes et anticholinergiques) sont liés (et donc prévisibles) à leur pharmacocinétique et à leur posologie. Les effets secondaires des  $\beta_2$  agonistes sont moins importants avec les traitements inhalés qu'avec les traitements oraux et se résolvent plus rapidement après l'arrêt du traitement.

Les relations dose-réponse utilisant le VEMS comme critère de réponse, sont, comme dans l'asthme, relativement faibles pour les deux classes de bronchodilatateurs ( $\beta_2$  agonistes et anticholinergiques) [35-38,45]. L'amélioration des paramètres spirométriques est plus fortement liée à la quantité de bronchodilatateur déposée au niveau pulmonaire qu'à la dose administrée [45] soulignant l'importance de bien vérifier la technique d'inhalation avant tout changement de traitement. La toxicité est également dose-dépendante. Il n'y a pas de démonstration d'un avantage clinique d'une classe par rapport à l'autre [46].

Si une réponse symptomatique satisfaisante n'est pas obtenue avec une classe de bronchodilatateurs, il convient avant de changer de classe ou de faire des associations, de bien vérifier que les conditions d'utilisation sont correctes.

L'association de ces deux classes de bronchodilatateurs ( $\beta_2$  agonistes de longue durée d'action et anticholinergiques) peut améliorer le VEMS (niveau de preuve modéré) sans pour autant avoir démontré de bénéfice sur la symptomatologie ou les exacerbations [47-51]. Cependant, la qualité de vie était significativement améliorée sans atteindre le seuil de pertinence clinique avec l'association salmétérol-tiotropium par rapport au tiotropium utilisé seul [51]. Des évaluations plus détaillées de cette association n'ont pas encore été effectuées.

### Effets des médicaments lorsqu'ils sont associés à la réhabilitation respiratoire

Le tiotropium permet d'améliorer l'efficacité de la réhabilitation respiratoire [52,53] (niveau de preuve modéré).

#### Q3-1-1 : Les $\beta_2$ agonistes

Le mode d'action principale des  $\beta_2$  agonistes est le relâchement du tonus des cellules musculaires lisses bronchiques par la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques. Le traitement oral ( $\beta_2$  agonistes à libération prolongée) a une action plus lente et a plus d'effets secondaires que les traitements inhalés [54]. Le peu d'études évaluant le rapport efficacité/tolérance des formes orales justifie que leur usage soit limité aux patients incapables d'utiliser des formes inhalées [55] (G2+).

La posologie moyenne des  $\beta_2$  agonistes inhalés de courte durée d'action est de 2 inhalations 3 à 4 fois par jour et celle des  $\beta_2$  agonistes inhalés de longue durée d'action est de 1 à 2 inhalations deux fois par jour. La posologie maximale recommandée de salmétérol n'apporte pas de bénéfice sur la qualité de vie par rapport à la posologie inférieure, probablement du fait des effets secondaires [56]. Les  $\beta_2$  agonistes inhalés ont une action relativement rapide sur la bronchodilatation, même si l'action est probablement plus lente chez les BPCO que chez les patients asthmatiques.

L'effet bronchodilatateur des  $\beta_2$  agonistes de courte durée d'action se prolonge habituellement pendant 4 à 6 heures [47,57] (niveau de preuve élevé).

Les  $\beta_2$  agonistes de longue durée d'action comme le salmétérol ou le formoterol, ont une durée d'action de 12 heures ou plus sans perte d'efficacité pendant la nuit ou en cas d'utilisation régulière chez le BPCO [19,58-62] (niveau de preuve élevé).

#### Effets indésirables

Même s'il s'agit d'événements rares avec les traitements inhalés, la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques est une source potentielle d'effets indésirables comme une tachycardie sinusale de repos et des anomalies du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystolie). Ainsi le salmétérol induit une augmentation non significative du rythme cardiaque (+ 2 à 5 %) sans survenue de troubles du rythme. Le tremblement somatique est gênant chez quelques patients âgés traités avec des fortes doses de  $\beta_2$  agonistes, quel que soit le rythme d'administration ce qui, limite son utilisation en pratique. De plus, des hypokaliémies peuvent

survenir, spécialement quand le traitement est combiné avec des diurétiques thiazidiques [63]. Il existe une tachyphylaxie concernant ces effets métaboliques à la différence de l'effet bronchodilatateur.

Une baisse modérée de la  $\text{PaO}_2$  apparaît après l'administration de  $\beta_2$  agoniste de courte et longue durée d'action [64], mais la portée clinique de ce changement est incertaine. Malgré les inquiétudes soulevées il y a quelques années, plusieurs études détaillées n'ont pas trouvé de relations entre l'utilisation des  $\beta_2$  agonistes et la baisse accélérée de la fonction respiratoire ou l'augmentation de la mortalité dans la BPCO.

#### Q3-1-2 : Les anticholinergiques

Le mode d'action principal des anticholinergiques, comme l'ipratropium ou le tiotropium, chez les patients BPCO, est le blocage des récepteurs M3. L'ipratropium, anticholinergique de courte durée d'action bloque également les autres récepteurs muscariniques. Le blocage des récepteurs M2 au niveau de la jonction neuromusculaire peut faciliter la libération d'acétylcholine ; la pertinence clinique de cette propriété dans la limitation de l'efficacité de l'ipratropium n'est pas établie. La longue durée d'action du tiotropium est principalement liée au blocage prolongé des récepteurs M3 ; son effet sur les récepteurs M2 est de courte durée [65].

L'effet bronchodilatateur des anticholinergiques de courte durée d'action dure plus longtemps (en général plus de 8 heures après l'administration) que l'effet des  $\beta_2$  agonistes de courte durée d'action [54] (niveau de preuve élevé).

Le tiotropium (anticholinergique de longue durée) a une durée d'action de plus de 24 heures [39,52,66] (niveau de preuve élevé).

#### Effets indésirables

Les anticholinergiques sont peu absorbés, ce qui limite le risque de survenue des effets systémiques gênants qui sont observés avec l'atropine. L'utilisation large de cette classe thérapeutique d'agents inhalés avec un grand éventail de doses et de situations cliniques, a démontré sa sécurité. Le principal effet indésirable est la sécheresse buccale. Vingt et un jours de traitement par tiotropium inhalé à la dose de 18  $\mu\text{g}$  par jour ne diminue pas la clairance du mucus dans le poumon [67]. Bien que des symptômes prostatiques occasionnels aient été rapportés, il n'y a pas de donnée qui prouve la relation de cause à effet. Un goût amer et métallique est rapporté par certains patients utilisant l'ipratropium.

L'administration par nébulisation avec un masque facial peut déclencher un glaucome aigu, probablement par contact direct. La clairance mucociliaire n'est pas affectée et la fréquence des infections respiratoires n'est pas augmentée.

Une augmentation inattendue d'événements cardiovasculaires chez le patient BPCO régulièrement traité par ipratropium ou tiotropium a été rapportée [68,69] (niveau de preuve faible) mais n'a pas été retrouvée pour le tiotropium dans une analyse rétrospective des études cliniques [70] (niveau de preuve modéré) ou dans une étude prospective sur 4 ans sur une cohorte importante de patients [20] (niveau de preuve modéré). Cette dernière étude suggère au contraire

une réduction de la mortalité cardio-vasculaire par le tiotropium [20] (niveau de preuve modéré).

### Q3-1-3 : Les méthylxanthines

Des controverses persistent sur le mode d'action des dérivés de la xanthine. Ils pourraient agir comme des inhibiteurs non sélectifs des phosphodiesterases ou des antagonistes des récepteurs de l'adénosine [71-75]. Les données sur la durée d'action des préparations de xanthine conventionnelle ou à libération lente manquent dans la BPCO.

La théophylline a un rapport efficacité/tolérance inférieur à celui des bronchodilatateurs inhalés (niveau de preuve élevé) et n'est pas recommandée, de ce fait, en traitement de première intention dans la BPCO (G2-). Néanmoins, chez les patients qui ne souffrent pas des effets indésirables de la théophylline, l'association de la théophylline et d'un agoniste  $\beta$ 2-adrénérgique, notamment de longue durée d'action, pourrait apporter un bénéfice clinique par rapport au bronchodilatateur inhalé pris isolément [76] (niveau de preuve modéré). Une bonne tolérance est souvent difficile à obtenir à posologie usuelle chez les patients âgés, tabagiques, polymédiqués, compte tenu de l'influence potentielle de ces paramètres sur la pharmacocinétique de la théophylline et de l'augmentation du risque lié aux co-morbidités [77]. De faibles doses de théophylline réduisent la fréquence des exacerbations mais n'améliorent pas la fonction pulmonaire après bronchodilatation [78] (niveau de preuve modéré).

#### Effets indésirables

La toxicité est dose-dépendante et, l'index thérapeutique étant étroit, le bénéfice clinique est obtenu pour des doses proches de la toxicité [73,74] (niveau de preuve élevé). Les effets indésirables comprennent l'apparition d'arythmies ventriculaires et atriales (qui peuvent être fatales) et l'état de mal épileptique (qui peut survenir même en l'absence d'antécédents épileptiques). Les effets secondaires moins graves et plus fréquents comportent des maux de tête, une insomnie, des nausées.

#### Points clés

- Les bronchodilatateurs qui sont les  $\beta$ 2 mimétiques et les anticholinergiques représentent le principal traitement symptomatique de la BPCO (niveau de preuve élevé). Ils sont recommandés en traitement de fond ou en traitement d'appoint pour réduire les symptômes et les exacerbations (G1+).
- En traitement de fond, les bronchodilatateurs  $\beta$ 2 mimétiques et anticholinergiques de longue durée d'action sont recommandés plutôt qu'un traitement par bronchodilatateurs de courte durée d'action (G2+) car d'usage plus pratique à efficacité et tolérance équivalente.
- Les principaux traitements bronchodilatateurs  $\beta$ 2 mimétiques et anticholinergiques sont recommandés seuls en première intention (G1+). Leur association peut apporter un bénéfice symptomatique supplémentaire par rapport à l'administration d'un seul bronchodilatateur, après vérification du bon usage du système d'inhalation.

## Q3-2 : Les corticoïdes

Aucun corticoïde inhalé pris isolément n'a obtenu une AMM en France pour le traitement de la BPCO. En effet, la corticothérapie inhalée ou orale est beaucoup moins efficace dans la BPCO que dans l'asthme. Seules les associations fixes avec un bronchodilatateur ont obtenu une AMM avec une indication bien plus restrictive que dans l'asthme.

### Q3-2-1 : Les corticoïdes inhalés seuls

L'analyse des études à long terme suggère soit l'absence d'efficacité de la corticothérapie inhalée sur le déclin du VEMS mesuré après bronchodilatateur [80-82], soit un impact significatif sur le déclin du VEMS [21,83] (niveau de preuve faible). Ces résultats discordants sont liés à des analyses en intention de traiter versus per protocole utilisant des modèles statistiques plus ou moins adaptés à la prise en compte des sorties d'étude, souvent plus nombreuses dans les groupes placebo et concernant les patients les plus sévères [84,85].

La corticothérapie inhalée permettrait d'obtenir une réduction de la fréquence des exacerbations qui sont définies sur des critères hétérogènes [85,87] (niveau de preuve faible). Par ailleurs, l'arrêt d'une corticothérapie inhalée est associé à une augmentation des symptômes et du risque d'exacerbation [88-91] (niveau de preuve modéré). Il n'y a pas de relation entre la réponse à une corticothérapie orale de courte durée et la réponse à long terme à la corticothérapie inhalée [92] (niveau de preuve modéré).

Enfin, la corticothérapie inhalée n'a aucun effet sur la mortalité toutes causes confondues ou celle liée à la BPCO (niveau de preuve élevée) [19].

#### Effets indésirables

La corticothérapie inhalée est associée à une plus grande fréquence d'effets indésirables ORL (dysphonie, raucité de la voix, candidose) (niveau de preuve élevé).

La corticothérapie inhalée augmente le risque de survenue d'épisodes étiquetés « pneumonies » [19,93,94] (niveau de preuve élevé). Cette augmentation de risque n'est pas associée à une mortalité accrue.

Les corticoïdes inhalés peuvent entraîner des effets systémiques, lors de traitements à forte dose de longue durée, quoique cet effet soit plus rare qu'avec les formes orales. Ils doivent être associés avec prudence aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, ritonavir...).

Chez les patients atteints de BPCO, un traitement par corticoïdes inhalés est associé à un risque accru de fracture osseuse non vertébrale [95] (niveau de preuve faible). Si le risque relatif (RR) de fracture lié à un traitement par CSI durant toute la période de suivi de ces patients BPCO, n'est pas augmenté [0,97 (IC 95 % : 0,84-1,1)] celui lié à une consommation de CSI à haute dose ( $\geq 700 \mu\text{g}/\text{j}$ ) est élevé, RR = 1,68 (IC 95 % : 1,10-2,57), en comparaison à des patients non traités par CSI (niveau de preuve faible).

La prise de corticoïdes inhalés est associée au développement de cataractes postérieures sous-capsulaires et nucléaires [96] (niveau de preuve faible). Ainsi, la prise régulière de corticoïdes inhalés entraîne un risque relatif de 2,6 (1,7-4) de survenue d'une cataracte postérieure.

sous-capsulaire. Ce risque s'accroît avec la dose cumulée de CSI et avec la prise concomitante de corticoïdes oraux (niveau de preuve faible). Un risque faible de survenue de glaucome a été rapporté sous CSI.

Des doses modérées à fortes de CSI entraînent une augmentation de l'incidence de la fragilité cutanée et un ralentissement de la cicatrisation cutanée chez les sujets atteints de BPCO [97] (niveau de preuve modéré), les facteurs de risque étant : le sexe masculin, l'âge et une bonne technique d'inhalation (niveau de preuve modéré).

### Q3-2-2 : Les corticoïdes par voie générale

#### Les traitements au long cours

Deux études rétrospectives ont analysé les effets d'un traitement par glucocorticostéroïdes oraux sur les variations à long terme du VEMS dans une population de patients avec BPCO modérée à très sévère [98,99]. La nature rétrospective de ces études, l'absence de vrai groupe contrôle, et la définition imprécise de la BPCO rendent sujettes à caution l'interprétation des données et des conclusions.

Il faut toutefois noter une étude randomisée d'arrêt de la corticothérapie orale chez 38 patients qui ne rapporte aucun effet sur la fréquence des exacerbations dans les 6 mois qui suivent le sevrage en stéroïdes [100] (niveau de preuve modéré).

Un effet indésirable du traitement à long terme par glucocorticostéroïdes systémiques est la survenue d'une myopathie cortisonique [101,102] qui contribue à la faiblesse musculaire, à la dégradation de la fonction et à l'insuffisance respiratoire chez les patients atteints de BPCO avancée. Au vu de la toxicité connue des traitements à long terme par glucocorticostéroïdes oraux [100,103], les études prospectives sur l'effet à long terme de ces drogues sont limitées.

**Vu le manque de preuve sur le bénéfice et le large éventail de preuve sur les effets indésirables, le traitement oral par corticoïdes à long terme n'est pas recommandé (G1-).**

#### Test aux corticoïdes

Un traitement court (deux à trois semaines) par un corticoïde systémique (en général l'équivalent de 0,5 mg/kg/j de prednisonne) peut être réalisé dans la BPCO à l'état stable, à titre d'argument diagnostique différentiel avec l'asthme ou pour démasquer une composante réversible de l'obstruction bronchique. Une méta-analyse [104] des différents essais comparatifs randomisés montre une réponse spirométrique significative sur le VEMS dans environ 10 % des cas.

Celle-ci a plus de chance de se produire s'il existe une réversibilité significative sous bronchodilatateurs (augmentation du VEMS  $\geq$  200 ml et  $\geq$  12 % de la valeur de base), réversibilité qui est présente dans environ 10 % des cas. Cependant, il n'y a pas de critère prédictif reconnu de la réponse. Une réponse à ce traitement test n'est pas non plus prédictive d'une réponse ultérieure à long terme aux corticoïdes inhalés [92] (niveau de preuve modéré)

Un traitement test de deux à trois semaines avec les corticoïdes par voie générale est recommandé en cas de doute sur une composante asthmatique (G2+).

### Q3-3 : Associations de traitements inhalés

Combinaisons fixes corticoïdes/ $\beta$ 2 agoniste de longue durée d'action inhalés

Chez les patients atteints d'une BPCO avec VEMS pré-bronchodilatateur < 50 % de la théorique (Gold III) (< 60 % pour l'association salmétérol-propionate de fluticasone), l'association d'un corticoïde inhalé et d'un  $\beta$ 2 agoniste de longue durée d'action inhalés est en général plus efficace qu'un seul de ces traitements dans la réduction des exacerbations et l'amélioration de la qualité de vie avec une amplitude de bénéfice modeste par rapport au bronchodilatateur seul [19,23,105-108] (niveau de preuve élevé) (G2+).

Le traitement par salmétérol-propionate de fluticasone augmente la probabilité de survenue de « pneumonie ».

Un essai clinique prospectif large n'a pas pu démontrer un effet statistiquement significatif sur la mortalité [19] (niveau de preuve modéré). L'association salmétérol-fluticasone ralentit le déclin du VEMS sur 3 ans selon une analyse *post hoc*, avec un effet de faible amplitude et sans bénéfice supplémentaire par rapport au salmétérol seul ou à la fluticasone seule (niveau de preuve faible) [21]. Aucune donnée n'est disponible sur ces deux variables concernant les autres associations.

### Question 4 : Quel traitement pharmacologique selon la sévérité de la maladie ?

La figure 1 résume les recommandations de traitement à chaque stade de la BPCO.

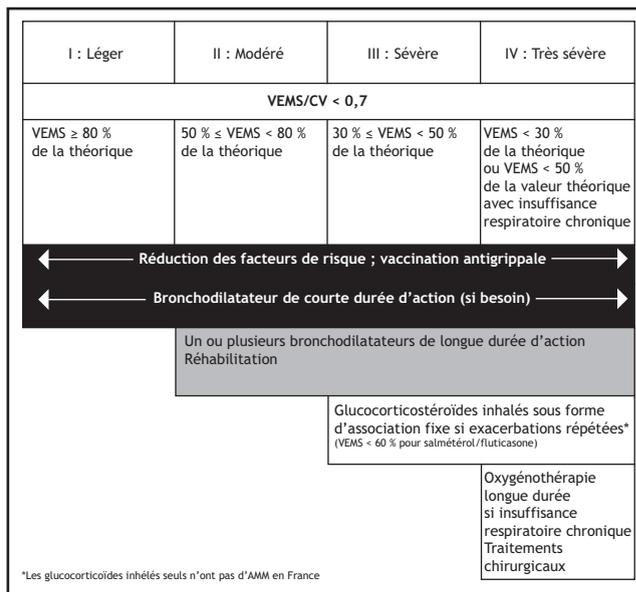


Figure 1. Traitement en fonction du stade de sévérité de la BPCO.

Pour les patients qui ne sont pas quotidiennement gênés par une dyspnée, l'utilisation à la demande de bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action est suffisante (BPCO légère stade I) (G2+).

Chez les patients du stade II (BPCO modérée) au stade IV (BPCO très sévère) dont la dyspnée gêne les activités quotidiennes, l'utilisation d'un traitement de fond par bronchodilatateur de longue durée d'action est recommandée (G2+).

En effet, le traitement de fond par bronchodilatateur de longue durée d'action est, pour une efficacité et une tolérance équivalentes, plus pratique que le traitement par bronchodilatateur de courte durée d'action.

Il n'y a pas de données suffisantes pour favoriser un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action plus qu'un autre.

Chez certains patients dont la dyspnée n'est pas suffisamment soulagée par le traitement de fond par bronchodilatateurs inhalés ( $\beta_2$  agonistes ou anticholinergiques), l'ajout de théophylline peut être proposé (G2+) malgré une marge thérapeutique étroite (niveau de preuve faible) justifiant une surveillance régulière de la théophyllinémie.

Chez les patients de stade II (BPCO modérée) au stade IV (BPCO très sévère) qui reçoivent un traitement de fond par bronchodilatateur, un traitement à la demande par bronchodilatateur de courte durée d'action peut être utilisé pour soulager les accès dyspnéiques (G2+).

Il manque des preuves scientifiques claires pour justifier un traitement de fond avec de fortes doses de bronchodilatateurs en nébulisation [26,109]. Les aérosols ne sont donc pas recommandés (G2-). Ils peuvent être proposés chez un patient sévère en état stable mal contrôlé s'ils ont une meilleure efficacité clinique que le traitement conventionnel (G2+). En pratique, le mode d'administration à l'aide d'un appareil de nébulisation n'est pas recommandé pour la plus grande majorité des cas dans la mesure où l'utilisation éventuelle d'une chambre d'inhalation peut assurer l'effet recherché.

Chez les patients avec un VEMS après traitement bronchodilatateur < 50 % de la théorique (stades III et IV) (< 60 % de la théorique pour l'association salmétérol/propionate de fluticasone), présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu, un traitement de fond par une association fixe d'un CSI et d'un  $\beta_2$ -agoniste de longue durée d'action inhalés est recommandé car il peut réduire la fréquence des exacerbations et améliorer la qualité de vie (niveau de preuve élevé - G1+).

## Question 5 : Quelle est la place des autres traitements pharmacologiques de la BPCO ?

### Q5-1 : Vaccination grippale et pneumococcique

La vaccination grippale diminuerait la mortalité de plus de 50 % chez les patients âgés de plus de 65 ans [110]. Elle réduit l'incidence des hospitalisations [110].

Les patients ayant une BPCO ont un risque accru de développer une pneumopathie infectieuse. Le vaccin polysidique pneumococcique commercialisé en France sous le nom de Pneumo 23®, prévient les pneumopathies à pneumocoques

dues au sérotypes contenus dans le vaccin. Ce vaccin est recommandé tous les 5 ans, il doit être proposé lors de leur admission dans les structures de soins aux patients BPCO qui en n'auraient pas encore bénéficié [93].

#### Points clés

- La vaccination grippale annuelle est recommandée chez les patients présentant une BPCO (G1+).
- Il est recommandé (G2+) de vacciner tous les 5 ans les patients ayant une BPCO par le vaccin polysidique pneumococcique.
- Ces deux vaccinations sont recommandées chez les patients âgés et/ou atteints d'insuffisance respiratoire (G1+).

### Q5-2 : Agents mucolytiques

L'utilisation d'agents mucolytiques (acétylcystéine, ambroxol, erdostéine, carbocistéine, bromhexine) a été proposée chez les patients souffrant de BPCO, fortement sécréteur. Les études sont contradictoires.

Une étude récente chinoise contrôlée, randomisée, en double aveugle retrouve une diminution des exacerbations chez les patients traités pendant un an par carbocistéine (1 500 mg/j) [112]. Cette étude revêt certaines limites comme un pourcentage élevé de non fumeur, une faible utilisation des corticostéroïdes inhalés et une population non caucasienne.

L'étude Broncus ne retrouve aucun bénéfice de l'utilisation de 600 mg/j de N-acetyl cysteine sur le déclin du VEMS ou sur la réduction du nombre d'exacerbation [113]. Une revue de la « Cochrane library » retrouve une diminution modeste (20 %) du nombre d'exacerbations et du nombre de jour d'incapacité. Ce bénéfice est plus marqué chez les patients non traités par corticoïdes inhalés [114].

L'utilisation d'agents mucolytiques pourrait avoir un effet bénéfique chez un sous groupe de patients non traités par corticoïdes inhalés, sécréteurs, ayant des exacerbations longues, fréquentes (> 3 exacerbations/an) et motivant des hospitalisations récurrentes. Compte tenu d'études contradictoires et du bénéfice ténu chez un sous groupe de patients, il ne paraît pas logique de la recommander à l'heure actuelle.

Il n'est pas recommandé (G2-) de prescrire des agents mucolytiques chez les patients porteurs d'une BPCO.

### Q5-3 : Les statines

Les statines, inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme-A (HMG-CoA) réductase, sont connus pour leur effet hypolipémiant. Les premiers travaux sur leur activité anti-inflammatoire datent de 1998 [115]. Depuis, d'autres travaux *in vivo* ont confirmé cette propriété anti-inflammatoire [116,117].

Deux études cliniques rétrospectives suggèrent une réduction de mortalité chez les patients BPCO traités par statines [118-119].

La BPCO n'est pas une indication à l'utilisation des statines (G1-).

#### Q5-4 : Compléments nutritionnels oraux et stéroïdes anabolisants

L'importance de la perte de poids chez les BPCO a un rôle néfaste sur la sensation de bien être et sur la qualité de vie. La dénutrition augmente la morbidité, la mortalité et la durée de séjour en cas d'hospitalisation. Le score de BODE [120] intègre cet item dans un score pronostique qui comprend le VEMS, la distance parcourue en 6 minutes, la dyspnée et l'IMC. La prise en considération du statut nutritionnel s'intègre dans une démarche d'éducation thérapeutique ; cette dernière fait partie intégrante des programmes de réhabilitation respiratoire. Nous n'analyserons dans cette partie que la partie pharmacologique.

La revue de la collaboration Cochrane analyse à travers 9 essais contrôlés randomisés l'effet de la supplémentation nutritionnelle chez les patients BPCO à l'état stable [121]. Cette étude ne retrouve aucun effet de la supplémentation nutritionnelle sur les mesures anthropométriques, la fonction respiratoire et la capacité à l'exercice.

L'utilisation de stéroïdes anabolisants en dehors de programme de réhabilitation respiratoire n'entraîne aucun gain pondéral, n'améliore pas la fonction respiratoire ni la qualité de la vie des patients BPCO à l'état stable [122].

Une étude préliminaire suggère la possibilité d'un effet bénéfique d'un support nutritionnel riche en acide gras poly insaturés en position omega 3 [123].

Il n'est pas recommandé (G2-) d'utiliser des compléments nutritionnels oraux ou de stéroïdes anabolisants chez les patients ayant une BPCO à l'état stable, en dehors d'un programme de réhabilitation respiratoire (G2-).

#### Q5-5 : Les anti-leucotriènes

Il n'a pas été démontré d'efficacité clinique des anti-leucotriènes dans le traitement de la BPCO [124]

La BPCO n'est pas une indication à l'utilisation d'anti-leucotriènes (G1-)

#### Q5-6 : Les antitussifs

La toux a un effet protecteur dans la BPCO [125].

Il est recommandé de ne pas prescrire d'antitussifs dans la BPCO (G1-).

#### Q5-7 : Médicaments dépresseurs respiratoires

Les résultats sur le soulagement de la dyspnée des BPCO évoluées par les benzodiazépines, la buspirone, les phénothiazines et la morphine en aérosol sont contradictoires [126].

S'ils sont indiqués par l'état clinique du patient, les médicaments susceptibles de provoquer une dépression respiratoire (benzodiazépines, neuroleptiques sédatifs, opiacés notamment) peuvent être utilisés mais avec prudence en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

#### Question 6 : Le traitement substitutif par alpha 1 antitrypsine est-il justifié chez les sujets déficitaires ?

La place du traitement substitutif dans la prise en charge des patients atteints d'un déficit en alpha-1 antitrypsine reste débattue. Les études pratiquées dès le début des années 1980 ont montré que la perfusion hebdomadaire d'alpha-1 antitrypsine d'origine humaine était capable de restaurer des concentrations d'alpha-1 antitrypsine sériques et dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire satisfaisantes, et de restaurer l'activité anti-élastasique au niveau alvéolaire [127,128]. Plusieurs études de cohorte menées en Europe et aux États-Unis ont suggéré que le traitement substitutif était associé à un déclin moindre du VEMS [129-132]. Deux essais randomisés de petite taille ont été menés à ce jour. Le premier, comparant alpha-1 antitrypsine et placebo chez 56 patients pendant 3 ans, n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes de traitement tant sur des critères scannographiques que spirométriques [133]. Les résultats du dernier essai (EXACTLE) ont été présentés lors du congrès ATS 2008. Soixante-dix-sept patients ont été suivis dans 3 centres pendant 30 mois, et ont reçu soit de l'alpha-1 antitrypsine soit un placebo. L'essai mettait en évidence une évolution plus lente des lésions emphysémateuses mesurée au scanner chez les patients recevant le traitement substitutif. Il faudra néanmoins attendre la publication définitive de cette étude pour une analyse plus fine de ces résultats. Une analyse combinée des données individuelles des 2 essais réalisés à ce jour suggérait elle aussi un impact favorable du traitement substitutif sur l'évolution de l'emphysème.

Les recommandations existantes sur la place du traitement substitutif sont très diverses. Certaines recommandent de ne pas utiliser ce traitement (NICE 2004), d'autres le limitent aux patients non-fumeurs ayant un déclin rapide du VEMS (> 80 ml/an) et un VEMS entre 35 % et 65 % de la valeur théorique (*Canadian Thoracic Society* 2007). Les sociétés savantes ATS et ERS le recommandent chez tous les patients déficitaires ayant un trouble ventilatoire obstructif et un VEMS < 80 %.

Devant l'hétérogénéité des recommandations internationales, la SPLF a entrepris l'élaboration de recommandations françaises sur la prise en charge des patients emphysémateux déficitaires et ne propose pas de recommandations dans l'attente des résultats de ce travail.

## Question 7 : Y a-t-il une place pour une antibiothérapie dans le traitement de la BPCO en dehors des exacerbations ?

Jusqu'en 2007, aucun travail n'avait apporté d'argument en faveur d'un traitement antibiotique prophylactique séquentiel ou continu dans la BPCO à l'état stable [134-136]. La prophylaxie hivernale par antibiothérapie dans la BPCO à l'état stable sur une période de 5 ans n'apporte pas de bénéfice sur la survenue des exacerbations [137]. Cependant, l'ancienneté des études de la littérature justifie le développement actuel d'essais cliniques avec de nouveaux antibiotiques (macrolides ou apparentés, fluoroquinolones à visée respiratoire). Une seule étude récente prospective randomisée en double aveugle portant sur 109 patients suggère un rôle préventif de l'érythromycine sur la survenue d'exacerbations [138] (niveau de preuve faible).

Il reste inutile de faire un examen bactériologique systématique de l'expectoration en dehors de certaines exacerbations aiguës. L'identification d'un germe dans un prélèvement d'origine sous-glottique ne justifie pas à lui seul la prescription d'un antibiotique dans la BPCO à l'état stable. Près d'un tiers des BPCO à l'état stable présentent une colonisation bactérienne significative [139]. L'intérêt des examens biologiques marqueurs d'une infection (fibrinogène, CRP, procalcitonine) dans l'indication d'une antibiothérapie dans la BPCO à l'état stable n'est pas démontré.

### Points clés

- Il n'y a actuellement pas d'indication à une antibiothérapie prophylactique dans la BPCO en état stable (G2-).
- Des explorations bactériologiques ou biologiques (marqueurs d'infection) ne sont pas indiquées dans la BPCO à l'état stable (G1-).

## Question 8 : L'oxygénothérapie : dans quelles circonstances et pour quels patients ?

### Q8-1 : Oxygénothérapie de longue durée (OLD)

Les indications de l'OLD sont strictement codifiées chez les patients atteints de BPCO. La prescription d'OLD est justifiée lorsque deux mesures des gaz du sang au repos, en état stable, sous traitement médical optimal et à au moins quinze jours d'intervalle montrent une  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg ( $\leq 7,31$  kPa) (G1+).

Lorsque la  $\text{PaO}_2$  est entre 56 et 59 mmHg (7,4 - 7,8 kPa), l'OLD est indiquée si existe l'un ou l'autre des éléments suivants [140,141] :

- HTAP (PAP moyenne > 25 mmHg) ;
- signes cliniques de cœur pulmonaire chronique ;
- désaturation artérielle en  $\text{O}_2$  pendant le sommeil, sans relation avec un syndrome d'apnées du sommeil ( $\text{SpO}_2 < 90\%$  plus de 30 % du temps d'enregistrement) [142] ;

- polyglobulie ( $\text{Hte} > 55\%$ ).  
L'oxygène est un médicament. Sa prescription doit préciser :
- Le type de matériel délivrant l'oxygène :
  - souvent un concentrateur (source d'oxygène la plus simple et la moins chère mais nécessitant de l'électricité, source d'une nuisance sonore notamment nocturne). Les nouveaux concentrateurs portatifs d'oxygène, améliorant l'autonomie des patients, sont en attente de leur inscription sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR),
  - bouteilles d'oxygène gazeux (adaptées à l'oxygénothérapie mobile < 1 h/j),
  - oxygène liquide privilégié lorsqu'une oxygénothérapie de déambulation > 1 h/j est également indiquée (réservoir principal rechargeable et unité portable destinée à l'oxygénothérapie de déambulation) ;
- le mode de raccordement de l'oxygène au patient : avant tout lunette nasale et masque naso-facial ;
- la durée qui ne doit pas être inférieure à 15 h/24 h pour avoir un effet bénéfique significatif sur la survie ;
- le débit d'oxygène nécessaire est celui qui, dans les conditions réelles de prise par le patient, permet de préserver une  $\text{SaO}_2 \geq 92\%$ . Il n'y a pas d'intérêt à prescrire un débit différent en diurne et en nocturne ;
- la durée de la prescription (en général 1 an renouvelable) . Le médecin choisit en accord avec le patient le prestataire de service homologué qui sera chargé d'appliquer l'ordonnance.

Une charte régit les relations entre patient et prestataire de service (<http://www.ffaair.org/pdf/charte.pdf>).

Le médecin prescripteur se doit de vérifier auprès du patient et/ou de son entourage proche qu'un seul prestataire de service est en charge du patient pour tout matériel médical à domicile.

L'OLD peut être complétée par une oxygénothérapie de déambulation selon les recommandations ci-dessous.

Chaque matériel d'oxygénothérapie a ses règles de sécurité et de propreté avec une notice d'information remise en général par le prestataire :

- bouteilles : recommandations AFSSAPS [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Autres-mesures-de-securite/PRINCIPALES-CONSIGNES-DE-SECURITE-AVEC-LES-BOUEILLES-D-OXYGENE/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Autres-mesures-de-securite/PRINCIPALES-CONSIGNES-DE-SECURITE-AVEC-LES-BOUEILLES-D-OXYGENE/(language)/fre-FR),
  - concentrateur : prise électrique individuelle en excellent état, pièce aérée et non humide, encombrement important, liberté permanente des zones d'aération et orifices d'entrée de l'air,
  - oxygène liquide : réservoir éloigné d'un point chaud (> 50 °C), pas de fumeur dans la pièce, ne graisser aucun élément de l'appareil, ne pas mobiliser le réservoir principal, règles de sécurité strictes en cas de fuite, local aéré, réservoir portable gardé vertical en permanence et jamais porté sous un vêtement, extincteur conseillé dans la pièce.
- Pour les patients atteints d'hypercapnie ( $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg/6,0 kPa), il est recommandé de réaliser une analyse des gaz du sang artériel après une oxygénothérapie de plusieurs heures, afin d'identifier toute élévation disproportionnée de la  $\text{PaCO}_2$ .

La prescription d'une oxygénothérapie chez un patient BPCO passe par :

- respect des règles consensuelles de prescription ;
- information du patient sur les objectifs du traitement, ses contraintes, ses risques, ses limites ;
- vérification que le patient a bien compris les informations données et les a accepté ;
- évaluation des conditions sociales et familiales, de l'état de dépendance physique et psychique du patient ou, d'une manière générale, de tous éléments qui peuvent interférer dans l'application pratique de la prescription d'une oxygénothérapie à domicile afin de choisir le matériel médical le plus approprié et de peser au mieux le rapport risque / bénéfice du traitement.

## Q8-2 : Oxygénothérapie de déambulation

Deux cas de figure peuvent se présenter :

1- patient justifiant d'une OLD : la désaturation à l'effort est la règle et une oxygénothérapie de déambulation est indiquée. Les études ont démontré l'amélioration de l'endurance, la diminution de la dyspnée d'exercice par baisse du seuil de survenue de la distension dynamique [143] (G2+). Une titration au cours d'un test d'exercice permet d'évaluer le débit d'oxygène nécessaire pour maintenir une  $SaO_2 \geq 92\%$ . Il est recommandé d'effectuer une titration du débit d'oxygène lors de chaque prescription ou modification du modèle de réservoir d'oxygène pour la déambulation (G2+) :

- lorsque le patient déambule moins d'une heure par jour, l'oxygénothérapie de déambulation peut être fournie par de petites bouteilles d'oxygène gazeux en complément du matériel d'OLD ;
- lorsque la déambulation est supérieure à une heure par jour, il est habituel de proposer une oxygénothérapie par oxygène liquide : poste fixe + portable rechargeable. La prescription d'un système économiseur d'oxygène nécessite une titration spécifique, notamment pour vérifier l'aptitude du patient à utiliser correctement cet équipement médical.

2- patient ne justifiant pas d'une OLD : même s'il existe une désaturation à l'exercice avec  $SaO_2 < 90\%$ , il n'y a pas, dans le cas général, d'indication à une oxygénothérapie limitée à la déambulation du fait de son effet modeste et sans incidence sur la clinique, la survie, la qualité de vie ou la tolérance à l'effort [144,145] (G2-).

## Q8-3 : Oxygénothérapie et réhabilitation

L'hyperoxie au cours d'un test d'effort submaximal augmente la durée d'exercice, diminue la ventilation minute à l'exercice, diminue l'hyperinflation pulmonaire dynamique, retarde le dysfonctionnement des muscles respiratoires [146-149]. Dans ce cadre spécifique, l'amélioration de la sensation de dyspnée se fait préférentiellement à haut débit d'oxygène (3-4 l/mn) (G2+).

## Q8-4 : Oxygénothérapie nocturne

Deux essais cliniques et une méta-analyse n'ont pas démontré l'intérêt de l'oxygénothérapie nocturne dans l'augmentation de la survie chez les patients BPCO avec

### Points clés

- Les patients doivent être éduqués au bon usage de l'oxygénothérapie et sur les risques de fumer sous oxygène.
- Ils doivent être incités et aidés au sevrage tabagique.
- Une fiche informative doit être remise et signée par le patient avant installation à domicile de l'oxygène.
- Le respect des règles de sécurité au domicile du patient par le prestataire doit être vérifié.
- La persistance avérée, par le patient fumeur, du non-respect des règles de sécurité de base (mettant en jeu sa vie et celle des autres) justifie la remise en question de la prescription d'oxygène [138].
- Si les fumeurs représentent plus de 90 % des accidents de brûlure liés à l'oxygène, d'autres cas ont été décrits, notamment cuisinière au gaz, bougies de gâteau d'anniversaire, allumage de lampe. Il est donc recommandé d'éviter tout contact avec une flamme ou une source de chaleur importante (G1+).

désaturation nocturne isolée ou dans l'amélioration de la qualité de sommeil du patient. Il n'y a pas d'indication à une oxygénothérapie nocturne en dehors du cadre de l'OLD [150-152] (G2-).

En cas d'hypoxémie principalement nocturne, une recherche de syndrome d'apnées du sommeil est indiquée selon les éléments cliniques.

## Q8-5 : Oxygénothérapie et tabagisme

Des accidents mortels sont rapportés chez le patient BPCO qui fume sous oxygène nasal [153]. Cependant la fréquence de ces accidents reste rare, évaluée à 3,8/1 millions [141] : brûlure étendue, incendie du logement mettant en jeu la vie du patient (20 % décès), de sa famille, des voisins, des pompiers [154]. Le risque de brûlures locales, notamment de la face est plus fréquent et est évalué à 7/10 000/an [155] dont 48 % ont nécessité une hospitalisation.

## Q8-6 : Contraintes de l'oxygénothérapie

Les risques d'incident liés à l'oxygénothérapie augmentent avec l'âge et l'altération des fonctions cognitives. L'amélioration de la survie sous oxygène en continu n'apparaît qu'après 500 jours de traitement selon l'essai MRC [140]. Les courbes d'amélioration de survie sous oxygène en continu varient selon l'âge [157].

La prescription d'une oxygénothérapie longue durée notamment chez le patient âgé de plus de 80 ans se fera au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque, des souhaits du patient et en prenant particulièrement en compte la compréhension du maniement du matériel, la capacité au respect des règles de sécurité, le degré de dépendance [158].

## Q8-7 : Surveillance de l'oxygénothérapie à domicile

Mise en place du matériel : le prestataire de service est responsable de la réalisation de la prescription médicale. Le pharmacien du prestataire s'assure que le matériel installé correspond à la prescription, que le patient a bien assimilé les règles d'hygiène et de sécurité, que la SaO<sub>2</sub> se situe au-dessus de 90 % sous oxygène nasal.

La surveillance à domicile par le prestataire se fait selon un cahier des charges figurant dans la liste des produits et prestations remboursables (LPPR).

Prestataire de service et médecins traitants s'assurent de la qualité de l'observance et de la tolérance du traitement.

Toute prescription nouvelle d'oxygénothérapie justifie un contrôle à 3 mois de l'utilité à poursuivre le traitement, notamment lorsque l'indication initiale découle d'une exacerbation. 30 % des patients n'ont plus l'indication d'oxygène à domicile 3 mois après hospitalisation [156,159].

Le pneumologue contrôle l'état de santé de son patient, les données fonctionnelles et gazométriques tous les 3 à 6 mois ou selon l'état de gravité du patient. Il veille au respect de la prescription, au respect des règles de sécurité, aux risques d'hypoventilation alvéolaire sous oxygène. Il veille en outre à la qualité de prise en charge du traitement par le patient, à ses effets bénéfiques, à sa tolérance. Il réévalue la prescription et notamment les débits d'oxygène selon l'état respiratoire du patient.

## Q8-8 : Oxygénothérapie et déplacements

### Recommandations générales en cas de déplacement

- Le patient prévient suffisamment tôt son prestataire sur les caractéristiques de son déplacement (type, lieu, durée, conditions) pour assurer la continuité des soins dans les meilleures conditions possibles.
- Il est recommandé au patient de bien vérifier ses contrats d'assurance, notamment en cas d'aggravation de la maladie chronique, hospitalisation, rapatriement, vol ou panne du matériel médical emporté.
- Quel que soit le moyen de transport choisi, il est recommandé de prévoir les besoins en oxygène ou l'autonomie de batterie en tenant compte des retards ou pannes qui peuvent toujours arriver.

### Recommandations selon le mode de déplacement

- Déplacement en transport public (SNCF, RATP, bateau) : « Les récipients portables de gaz à usage médical transportés par des malades présentant des difficultés respiratoires sont admis dans la limite des quantités nécessaires pour un voyage » Arrêté du 7 juillet 2003, modifié par l'arrêté du 09 décembre 2003, relatif au transport des marchandises dangereuses par chemin de fer (dit « arrêté RID »).
- Pour une croisière, l'appareillage respiratoire doit être déclaré. Certaines compagnies maritimes peuvent demander un certificat médical établi par le pneumologue traitant et vérifié par le médecin de la compagnie.

- Le transport d'oxygène par route est autorisé avec les mêmes restrictions, sous couvert du respect des consignes de sécurité pour le transport d'oxygène en voiture disponibles auprès du prestataire : Arrêté du 5 décembre 2002, modifié par l'arrêté du 6 mars 2003 et par l'arrêté du 8 décembre 2003 ; article 21 <http://www.coliac.cnt.fr/UserFiles/File/TransportO2reglementation.doc>
- Voyage en avion : Ce sujet a fait l'objet de recommandations spécifiques (transport aérien) de la SPLF en 2007 [160]. Chaque compagnie aérienne fonctionne avec une réglementation qui lui est propre. Le patient sous oxygène ne peut utiliser son dispositif personnel à bord de l'avion mais des bouteilles d'oxygène gazeux agréées « aviation » peuvent être mises à disposition sur demande par certaines compagnies. Leur débit est de 2 ou 4 l/min non modulable. Ce service est payant. La liste des appareils admis en cabine sur les vols Air France est disponible auprès du service SAPHIR. La demande d'oxygène est effectuée par le patient au moment de la réservation du billet. Elle est soumise, *via* un imprimé spécifique rempli avec le concours du pneumologue traitant, à un contrôle par le service médical de la compagnie aérienne. Les compagnies aériennes ne gèrent pas l'approvisionnement en oxygène lors des transferts domicile/aéroport. Quel que soit le type d'appareil, il est nécessaire de présenter une attestation du prestataire propriétaire du matériel. Les nouveaux concentrateurs portables peuvent présenter un grand intérêt pour faciliter les voyages du BPCO oxygénodépendants, mais ils doivent encore être homologués par les compagnies aériennes et, en France, inscrits sur la LPPR. Les cabines d'avion sont pressurisées à un équivalent de 1 800 à 2 400 m d'altitude. Toute PaO<sub>2</sub> prédite < 50 mmHg est une indication d'oxygénothérapie pendant le vol. Ainsi, un test d'hypoxie peut-il être recommandé chez tout patient BPCO présentant une SaO<sub>2</sub> de base < 92 %. <http://www.holyvac.com/doc/INSPIRER%20N16%20-%20Concentrateurs%20portables.pdf>
- À l'étranger : le voyage doit être programmé avec le concours du prestataire pour sécuriser le séjour en emportant le matériel médical adapté au pays. Un certificat de douane concernant le matériel est nécessaire.

### Points clés

- L'oxygénothérapie de longue durée (plus de 15 h/j) augmente la survie des patients au stade d'insuffisance respiratoire chronique grave (G1+).
- Il n'y a pas d'indication à une oxygénothérapie nocturne ou de déambulation en dehors du cadre de l'OLD (G2-).

## Question 9 : Quelles spécificités dans la prise en charge des comorbidités et des pathologies associées au cours de la BPCO ?

### Q9-1 : Usage des bêta-bloquants

Alors qu'il est prouvé que les bêta-bloquants diminuent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, ils restent sous

utilisés chez les patients porteurs à la fois d'une BPCO et d'une maladie cardiovasculaire [161] ; ceci essentiellement par peur d'effets secondaires, notamment de déclencher ou d'aggraver un bronchospasme latent [162]. En fait, les bêta-bloquants cardiosélectifs peuvent être utilisés sans risque dans les BPCO légères et modérées, même chez les sujets âgés [163,164]. Ils réduisent la mortalité chez les patients porteurs des 2 pathologies associées.

### Q9-2 : Traitement d'un syndrome dépressif

La dépression est une comorbidité très fréquemment retrouvée dans la BPCO [165]. Sa prise en charge ne diffère pas de celle de la dépression isolée [166]. Les traitements dépresseurs respiratoires sont à utiliser avec prudence.

La réhabilitation améliore de façon significative la dépression associée à la BPCO (niveau de preuve faible) [167].

### Q9-3 : Traitement d'une ostéoporose

L'ostéoporose est fréquemment rencontrée dans la BPCO, surtout dans les formes les plus sévères, et lors de l'utilisation de corticoïdes oraux et inhalés à forte dose [168]. Sa prise en charge ne diffère pas de celle de l'ostéoporose habituelle [169].

## Références

- [1] Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
- [2] Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
- [3] ANAES, AP-HP. L'arrêt de la consommation de tabac. Conférence de consensus. Paris 8-9 octobre 1998. Paris, EDK, 1998, 413 p.
- [4] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
- [5] Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratzou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.
- [6] Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP: Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002999.
- [7] Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009;34:634-40.
- [9] Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville (MD):U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service;2008:257 p.
- [9] Rolnick S, Butler C, Stott N. Helping smokers make decisions: the enhancement of brief intervention for general medical practice. *Patient Education and Counselling* 1997;31:191-203.
- [10] HAS. Stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique. Efficacité, efficacité et prise en charge financière. HAS janvier 2007.
- [11] HAS. Médecine générale - Mise au point. Synthèse d'avis de la commission de transparence. Champix (varénicline):Intérêt clinique en seconde intention dans le sevrage tabagique après échec des traitements nicotiques de substitution. HAS juin 2009. <http://www.has-sante.fr>
- [12] Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD000146.
- [13] Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:DC006103.
- [14] Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:135-44.
- [15] Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides MA, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
- [16] Fagerström KO, Tejding R, Westin A, Lunell E. Aiding reduction of smoking with nicotine replacement medications: hope for the recalcitrant smoker? *Tobacco control* 1997;6:311-316.
- [17] Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000;321:329-33.
- [18] Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005231.
- [19] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- [20] Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- [21] Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the torch study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8.
- [22] Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:301-4.
- [23] Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
- [24] Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, Pedersen S, Magnan A, Seidenberg J, et al. Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med* 2008;102:10-9.
- [25] Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respiratory Medicine* 2008;102:593-604.
- [26] Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European respiratory society guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18:228-42.
- [27] Calverley P. Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley P, Pride N: Chronic obstructive pulmonary disease. Chapman and Hall, London:1995:419-45.
- [28] Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable «Fixed» Airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:624-9.

- [29] Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
- [30] Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: Comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995;107:401-5.
- [31] Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-74.
- [32] Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59:471-6.
- [33] O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
- [34] O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
- [35] Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-5.
- [36] Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
- [37] Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506-10.
- [38] Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:415-20.
- [39] Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
- [40] Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65.
- [41] Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778-84.
- [42] Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:241-9.
- [43] Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317-26.
- [44] Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006;27:547-55.
- [45] Derom E, Strandgarden K, Schelfhout V, Borgstrom L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respiratory Medicine* 2007;101:1931-41.
- [46] Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
- [47] In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. Combivent inhalation aerosol study group. *Chest* 1994;105:1411-9.
- [48] Matera mg, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1996;90:497-9.
- [49] D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: A 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001;119:1347-56.
- [50] van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
- [51] Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:545-55.
- [52] Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, Zuplak RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
- [53] Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809-17.
- [54] Shim CS, Williams MH Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1983;75:697-701.
- [55] Faustini A, Marino C, D'Ovidio M, Perucci CA. The concurrent COPD mortality doubles the mortality estimate from COPD as underlying cause in Lazio, Italy. *Respiratory Medicine* 2007;101:1988-93.
- [56] Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1283-9.
- [57] van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
- [58] Celli BR. What is the best pharmacological treatment to prevent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008;118:172-4.
- [59] Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: A single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
- [60] Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Plesis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
- [61] Cazzola M, Matera mg, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.
- [62] Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:1058-69.

- [63] Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ecg sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990;98:811-5.
- [64] Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1028-30.
- [65] Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (spiriva): Mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64:457-64.
- [66] van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The dutch tiotropium study group. *Thorax* 2000;55:289-94.
- [67] Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702.
- [68] Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
- [69] Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
- [70] Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
- [71] Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988;9:311-24.
- [72] Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: An alternative view. *Clin Chest Med* 1988;9:325-36.
- [73] Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
- [74] McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
- [75] Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
- [76] ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1661-70.
- [77] Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: Recommendations for prescribing. *Drugs and Aging* 2008;25:415-43.
- [78] Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006;11:603-10.
- [79] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- [80] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The isolate trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
- [81] Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on fev1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:969-73.
- [82] Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of fev (1) decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007;131:682-9.
- [83] Sutherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2003;58:937-41.
- [84] Calverley PM, Spencer S, Willits L, Burge PS, Jones PW. Withdrawal from treatment as an outcome in the isolate study of COPD. *Chest* 2003;124:1350-6.
- [85] Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:927-33.
- [86] 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.
- [87] Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax* 2008;63:122-8.
- [88] Jarad NA, Wedzicha JA, Burge PS, Calverley PM. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. Isolate study group. *Respir Med* 1999;93:161-6.
- [89] van der Valk P, Monnikhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The cope study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1358-63.
- [90] Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, 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.
- [91] Choudhury AB, Dawson CM, Kilvington HE, Eldridge S, James WY, Wedzicha JA, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: A randomised controlled trial. *Respir Res* 2007;8:93.
- [92] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from the isolate study. *Thorax* 2003;58:654-8.
- [93] Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:162-6.
- [94] Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- [95] Lee TA, Weiss KB. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:855-9.
- [96] Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
- [97] Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP, for the Lung Health Study Research G. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients: Results from lung health study ii. *Chest* 2004;126:1123-33.
- [98] Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: Can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis* 1985;67:56-64.
- [99] Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J* 1988;1:22-6.

- [100] Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, Parenti cm, Duane PG, Kuskowski M, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:174-8.
- [101] Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
- [102] Decramer M, de Bock V, Dom R. Functional and histologic picture of steroid-induced myopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1958-64.
- [103] Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996;109:1156-62.
- [104] Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
- [105] Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered *via* the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1084-91.
- [106] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
- [107] Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003;124:834-43.
- [108] Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.
- [109] Tashkin DP, Klein GL, Shoshana SC, Zayed H, Schonfeld WH. Comparing COPD treatment: Nebulizer, metered dose inhaler, and concomitant therapy. *The American journal of medicine* 2007;120:435-41.
- [110] Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
- [111] InVS. Calendrier vaccinal 2008 - avis du haut conseil de la santé publique. *BEH* 2008;21 avril 2008 / n°16-17:131-48.
- [112] Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (peace study): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
- [113] Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of n-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (bronchitis randomized on nac cost-utility study, broncus): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- [114] Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001287.
- [115] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events (care) investigators. *Circulation* 1998;98:839-44.
- [116] Lee SD, Lee JH, Kim EK, Choi KH, Oh YM, Shim TS. Effects of simvastatin on cigarette smoking-induced structural and functional changes in rat lungs. *Chest* 2005;128:574S.
- [117] Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, McPhillips KA, Borges VM, Bowler RP, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2006;176:7657-65.
- [118] Ishida W, Kajiwara T, Ishii M, Fujiwara F, Taneichi H, Takebe N, et al. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: A population-based analysis in Japan. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2007;212:265-73.
- [119] Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *European Respiratory Journal* 2007;29:279-83.
- [120] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes De Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1005-12.
- [121] Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000998.
- [122] Sharma S, Arneja A, McLean L, Duerksen D, Leslie W, Sciberras D, et al. Anabolic steroids in COPD: A review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis* 2008;5:169-76.
- [123] Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, Oonakihara K, Higashimoto I, Osame M, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest* 2005;128:3817-27.
- [124] Usery JB, Self TH, Muthiah MP, Finch CK. Potential role of leukotriene modifiers in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2008;28:1183-7.
- [125] Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133S-81S.
- [126] Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
- [127] Gadek J, Klein H, Holland P, Crystal R. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-anti-protease imbalance within the alveolar structures of piz subjects. *J Clin Invest* 1981;68:1158-65.
- [128] Wewers M, Casolaro M, Sellers S, Swayze S, McPhaul K, Wittes J. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987;316:1055-62.
- [129] Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in fev1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997;10:2260-3.
- [130] The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. A registry of patients with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Design and methods. *Chest* 1994;106:123-32.
- [131] The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and fev1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
- [132] Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha (1) -protease inhibitor deficiency before and during therapy with iv alpha (1) -protease inhibitor. *Chest* 2001;119:737-44.
- [133] Dirksen A, Dijkman J, Madsen F, Stoel B, Hutchison D, Ulrik C. A randomized clinical trial of alpha (1) -antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.
- [134] Fletcher B, Carstairs. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the medical research council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966;1:1317-22.
- [135] Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960;1:297-303.

- [136] Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the research committee of the british tuberculosis association by its bronchitis subcommittee. *Br Med J* 1961;2:979-85.
- [137] Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, Dempster MB, Nairn JR, Purvis MS, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4:265-9.
- [138] Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1139-47.
- [139] Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:891-7.
- [140] Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the medical research council working party. *Lancet* 1981;1:681-6.
- [141] Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: A clinical trial. Nocturnal oxygen therapy trial group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
- [142] Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: Prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009;64:133-8.
- [143] Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005372.
- [144] Eaton T, Garrett JE, Young P, Fergusson W, Kolbe J, Rudkin S, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: A randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:306-12.
- [145] McDonald CF, Crockett AJ, Young IH. Adult domiciliary oxygen therapy. Position statement of the thoracic society of australia and new zealand. *Medical Journal of Australia* 2005;182:621-6.
- [146] Bye PT, Esau SA, Levy RD, Shiner RJ, Macklem PT, Martin JG, et al. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:236-40.
- [147] O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic air-flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:530-5.
- [148] O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-8.
- [149] Peters MM, Webb KA, O'Donnell DE. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax* 2006;61:559-67.
- [150] Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ennhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.
- [151] Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001744.
- [152] Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costaragos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070-6.
- [153] Fatal fires associated with smoking during long-term oxygen therapy--Maine, Massachusetts, New Hampshire, and Oklahoma, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:852-4.
- [154] Edelman DA, Maleyko-Jacobs S, White MT, Lucas CE, Ledgerwood AM. Smoking and home oxygen therapy--a preventable public health hazard. *J Burn Care Res* 2008;29:119-22.
- [155] Robb BW, Hungness ES, Hershko DD, Warden GD, Kagan RJ. Home oxygen therapy: Adjunct or risk factor? *J Burn Care Rehabil* 2003;24:403-6;discussion 02.
- [156] Lacasse Y, LaForge J, Maltais F. Got a match? Home oxygen therapy in current smokers. *Thorax* 2006;61:374-5.
- [157] Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smeets F, Lulling J. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994;105:469-74.
- [158] Okubadejo AA, O'Shea L, Jones PW, Wedzicha JA. Home assessment of activities of daily living in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1997;10:1572-5.
- [159] Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli JL, Racineux JL, Duwoos H. Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. A multicentric study. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:547-51.
- [160] Conférence d'experts. Voyage aérien et maladies respiratoires (à l'exclusion de la pathologie infectieuse). *Rev Mal Respir* 2007;24 (cahier 3 n° 4):453-4568.
- [161] Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Underuse of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005;98:493-7.
- [162] Grosgrin O, Bria A, Gaspoz JM. Bêta-bloquants et obstruction bronchique : Un si mauvais ménage ? *Rev Med Suisse* 2006;2:285-88.
- [163] Andrus MR, Loyed JV. Use of beta-adrenoceptor antagonists in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular co-morbidity: Safety issues. *Drugs Aging* 2008;25:131-44.
- [164] Salpeter SR, DeLeon J. Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: An evidence-based approach to standards of care. *Cardiovasc Rev Rep* 2003;24:564-72.
- [165] Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:113-7.
- [166] Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nordic Journal of Psychiatry* 2004;58:65-70.
- [167] Kunik ME, Veazey C, Cully JA, Soucek J, Graham DP, Hopko D, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: A randomized controlled trial. *Psychological Medicine* 2008;38:385-96.
- [168] Gallego M, Berlanga E, Larrosa M. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Pulmonary Medicine* 2007;14:191-6.
- [169] Zeminian S, Pattarello M, Rubini F. COPD and osteoporosis: A lot of work to be done. *Eur Respir J* 2008;32:814-5.