

Recommandations  
pour le bon usage des antibiotiques



Prise en charge des exacerbations aiguës  
de BPCO en pratique ambulatoire

K. Elinck  
A. Vints  
Y. Sibille  
B. Gérard

## Recommandations pour le bon usage des antibiotiques

Cette Recommandation de Bonne Pratique (RBP) a été élaborée par un groupe multidisciplinaire, réunissant des médecins généralistes et spécialistes en pneumologie, médecine interne, infectiologie et microbiologie rattachés à des hôpitaux universitaire ou non. Une recherche et un premier projet de texte pour une RBP ont été réalisés par les auteurs. De nombreuses réactions leur sont parvenues, lors de réunions ou par mailing.

Ce rapport est bâti sur les critères de validité généralement acceptés pour les guides de pratique clinique et sur les principes de l'outil 'Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation in Europe' (AGREE).

Suivant la procédure des RBP de la BAPCOC pour la pratique ambulatoire, une mise à jour annuelle est prévue si de nouvelles données scientifiques sont disponibles. Si nécessaire, une nouvelle édition est publiée tous les deux ans.

## Le Groupe de travail multidisciplinaire de Pratique Ambulatoire de la Commission pour la Coordination de la Politique Antibiotique en Belgique

Dr. B. Gérard, dr. T. Cox, Prof. dr. F. Gordts, dr. G. De Loof, Prof. dr. M. De Meyere (président), dr. N. Denecker, Prof. dr. D. Paulus, dr. Y. Valcke, dr. S. Van Lierde, dr. A. Vints, Prof. em. L. Verbist.

### Conflits d'intérêt des auteurs

- Dr. K. Elinck (médecin généraliste): aucun
- Dr. A. Vints (pneumologue): aucun
- Prof. Dr. Y. Sibille (pneumologue): aucun
- Dr. R. Gérard (médecin généraliste): aucun

La validation externe de cette RBP a été réalisée par des experts cliniques externes et par des experts en méthodologie d'élaboration de guides de pratique, via le Belgian Center of Evidence-Based Medicine (CEBAM).

Une description détaillée de la méthodologie est accessible à l'adresse [www.cebam.be](http://www.cebam.be)



La BAPCOC a financé la RBP et suivi la progression de son élaboration. L'autorité qui finance respecte l'indépendance de cette RBP.

Date de publication : février 2009

D/2008/2196/2

Conception graphique et mis en pages : Kris Soenen

Imprimeur : Drukkerij Sint-Joris, Merendree

Editeur responsable : Dirk Cuypers, Eurostation bloc II, Place Victor Horta 40 bte 10, 1060 Bruxelles

## Introduction

### Objectifs

Le but principal de cette recommandation de bonne pratique (RBP) est la réalisation d'un guide de pratique clinique basé sur les niveaux de preuve (Evidence-Based Medicine) pour l'utilisation d'antibiotiques lors d'une exacerbation aiguë de BPCO dans le contexte ambulatoire. Les auteurs veulent que l'implantation de cette RBP contribue à prévenir ou limiter la résistance aux antibiotiques et à diminuer un usage excessif, inadéquat des antibiotiques, ou un recours à de nouveaux antibiotiques quand de plus anciens sont encore efficaces.

Cette RBP apporte réponse aux questions cliniques suivantes :

- quels sont les critères diagnostiques d'une exacerbation aiguë de BPCO ?
- quelle est l'utilité d'examens techniques ?
- comment en évaluer la sévérité ?
- comment optimiser la bronchodilatation ?
- quel patient traiter avec des glucocorticostéroïdes systémiques ?
- quand initier un antibiotique et quel antibiotique choisir ?
- quelles sont les indications d'hospitalisation ?
- comment optimiser l'administration d'oxygène durant le transport à l'hôpital ?
- comment diminuer le nombre d'exacerbations ou leur sévérité ?

Cette RBP n'est pas d'application dans les circonstances suivantes : asthme, ventilation chronique nécessaire, trachéostomie, bronchiectasies étendues, mucoviscidose, bronchiolite oblitérante, immunosuppression, séjour en maison de repos.

Cette RBP cible tous les médecins concernés par le traitement ambulatoire de patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO, donc tant les médecins généralistes que les pneumologues, les urgentistes ou les gériatres. Cette RBP est applicable pour des patients en Belgique, étant donné que son élaboration a tenu compte des résultats de la revue des tableaux de résistance dans les infections invasives à pneumocoques. L'hôpital universitaire de Gasthuisberg, à Louvain, a été désigné en 2005 laboratoire belge de référence pour la surveillance du *Streptococcus pneumoniae*. Les résultats de cette surveillance peuvent être demandés à l'ISP (Scientific Institute of Public Health, [www.iph.fgov.be](http://www.iph.fgov.be)). Le tableau de résistance de *Haemophilus influenzae* a également été pris en considération (laboratoire vigie dr. F. Crockaert : [francoise.crockaert@bordet.be](mailto:francoise.crockaert@bordet.be)). Les chiffres de résistance sont également enregistrés au niveau européen et par pays. Ces chiffres sont disponibles sur le site [www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss)

L'objectif de cette RBP est d'aider les médecins dans leur prise de décision concernant le traitement le plus adéquat et efficace pour leurs patients. Pour éviter que cette RBP ne soit trop victime de biais et ne reflète pas les connaissances médicales actuelles, elle est bâtie sur une synthèse méthodique de la littérature (*voir annexe*) et non seulement sur un consensus d'experts.

### Contexte

La Commission pour une Coordination de la Politique Antibiotique en Belgique (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee BAPCOC) a choisi ce sujet des 'exacerbations aiguës de BPCO' en raison de la prescription fréquente d'antibiotiques dans cette situation.

La récolte de données dans les domaines de l'épidémiologie, de la pathogenèse, du traitement des exacerbations de BPCO a été complexifiée par l'absence de définition uniforme de cette entité.

La BPCO occupe, aux USA, la quatrième place des affections chroniques et est également la quatrième cause de décès chez les personnes de plus de 45 ans (GOLD 2007<sup>1</sup>). Il existe un large éventail d'opinions sur la nécessité et le choix d'un antibiotique.

## Définitions

### BPCO

La BPCO est définie comme une obstruction des voies respiratoires non totalement réversible après l'administration d'un traitement, ceci contrairement à l'asthme (GOLD 2007<sup>1</sup>).

La classification de la sévérité de la BPCO en phase stable repose essentiellement sur la mesure du VEMs (exprimé en pourcentage de la valeur de référence ou valeur prédite). Cette répartition est purement pratique. Les valeurs seuils pour le VEMs ne sont pas validées au point de vue clinique. Ceci peut expliquer la diversité des classifications selon le VEMs dans les guidelines réputés. Il n'y a pas de lien parfait entre le stade d'obstruction des voies respiratoires et la symptomatologie. Ce guide de pratique a choisi de faire référence à la classification GOLD. Celle-ci prend en considération quatre stades de sévérité. Si possible, pour chaque conclusion scientifique ou recommandation, il est précisé si elle est valable pour tous les patients atteints de BPCO ou uniquement pour un groupe restreint de ceux-ci (par exemple uniquement les patients atteints d'une BPCO sévère).

### Classification du VEMs selon les guidelines GOLD<sup>1</sup>

		VEMs/CVF Tiffeneau <sup>2</sup>	VEMs en % de la valeur prédite	Symptômes chroniques/ complications
Stade 1	<b>BPCO légère</b>	<70%	≥80%	Présence ou non de symptômes chroniques (dyspnée et/ou toux et/ou crachats)
Stade 2	<b>BPCO modérée</b>	<70%	50% ≤ VEMs <80%	Présence ou non de symptômes chroniques (dyspnée et/ou toux et/ou crachats)
Stade 3	<b>BPCO sévère</b>	<70%	30% ≤ VEMs <50%	Présence ou non de symptômes chroniques (dyspnée et/ou toux et/ou crachats)
Stade 4	<b>BPCO très sévère</b>	<70%	VEMs <30% ou <50% avec insuffisance respiratoire chronique	Insuffisance respiratoire ou signes d'insuffisance cardiaque droite

(CVF = capacité vitale force, VEMs = volume expiratoire maximal en une seconde).

### Exacerbation aiguë de BPCO

Il n'y a pas de définition univoque d'une exacerbation aiguë de BPCO. La plupart des définitions incluent un ou plusieurs des symptômes suivants : aggravation de la dyspnée, augmentation de la quantité des crachats ou de leur purulence. Dans le guide de pratique de NICE établi en 2004<sup>3</sup>, une exacerbation aiguë de BPCO est décrite comme une aggravation persistante d'une situation précédemment stabilisée, plus sévère que les variations habituellement observées d'un jour à l'autre, et avec un début brutal. Dans le guide de pratique GOLD<sup>1</sup>, mention est faite d'une dyspnée accrue comme symptôme majeur, souvent accompagnée d'un sifflement, d'une augmentation de la toux et des crachats, d'une modification de la couleur et de la viscosité des crachats, et de fièvre.

## Epidémiologie

### BPCO

La BPCO occupe, aux USA, la quatrième place des affections chroniques et est également la quatrième cause de décès chez les personnes de plus de 45 ans<sup>3</sup>. Les prévisions place la BPCO en 2020 à la troisième place de causes de mortalité et à la cinquième des causes de DALY's (disability-adjusted life years)<sup>4,5</sup>. L'espérance moyenne de vie d'un patient atteint de BPCO est diminuée de 8 ans pour un homme et de 10 ans pour une femme. La prévalence de l'ensemble BPCO, bronchite chronique et emphysème est estimée atteindre en Europe 9 à 10% chez les personnes de plus de 40 ans<sup>6</sup>. Suivant les données du réseau Intego, l'incidence s'accroît en Belgique depuis la tranche d'âge de 35 à 39 ans avec un maximum pour celle de 65 à 69 ans<sup>7</sup>. Ceci signifie que le diagnostic est le plus fréquemment posé, en Belgique, dans la tranche d'âge de 65 à 69 ans (65/430). Le ratio entre les hommes et les femmes atteintes dans cette tranche d'âge est de 50/15.

Actuellement, la BPCO est principalement observée chez les hommes dans les couches de population avec les niveaux socio-économiques les plus bas. L'augmentation du tabagisme chez les femmes entraînera une incidence plus importante de la BPCO dans ce groupe également (NHG 2007<sup>8</sup>). Une augmentation de la prévalence de la BPCO est attendue dans un avenir proche au vu du vieillissement de la population des fumeurs et ex-fumeurs.

## Exacerbations aiguës de BPCO

En l'absence d'une définition univoque d'une exacerbation de BPCO, la récolte de données épidémiologiques est tâche difficile.

L'évolution d'une BPCO légère ou sévère est ponctuée d'exacerbations aiguës. La fréquence des exacerbations est très variable d'un patient à l'autre, mais elle est généralement corrélée à la sévérité et à la durée de la BPCO. Des enquêtes ont montré une fréquence plus importante d'exacerbations en cas de VEMs < 50%<sup>9</sup>.

Les patients qui présentent une fréquence élevée d'exacerbations ont également plus de risque de rechute et de nouveaux épisodes d'exacerbation. La survenue d'exacerbations répétées a un impact important sur la qualité de vie ; leur prise en charge doit donc être adéquate. Elles ont également des conséquences socio-économiques substantielles<sup>10</sup>. La cause la plus fréquente d'hospitalisation en cas de BPCO est la survenue d'une exacerbation. Par rapport à une évolution stable de la BPCO, la survenue d'une exacerbation aiguë augmente la mortalité à court terme. Une mauvaise fonction pulmonaire préalable et une comorbidité cardiovasculaire augmentent significativement le risque de mortalité. L'influence du nombre d'exacerbations sur la progression de la maladie n'est pas claire mais cependant suggérée<sup>11,12</sup>.

## Niveau de preuve et grades de recommandation selon le tableau de score révisé de SIGN (Scottish Intercollegiate Network)

### • Niveau de preuve

1++	Méta-analyses, synthèses méthodiques de RCTs, ou RCTs de haute qualité avec risque très bas de biais
1+	Méta-analyses bien exécutées, synthèses méthodiques, ou RCTs avec risque faible de biais
1-	Meta-analyses, synthèses méthodiques, ou RCTs avec risque élevé de biais
2++	Synthèses méthodiques de haute qualité d'études cas-contrôle ou de cohorte Etudes cas-contrôle ou de cohorte de haute qualité avec un risque très faible de facteurs confondants, de biais et avec une forte probabilité d'un lien causal
2+	Etudes cas-contrôle ou de cohorte bien exécutées avec un risque faible de facteurs confondants, de biais et avec une probabilité raisonnable d'un lien causal
2-	Etudes cas-contrôle ou de cohorte bien exécutées avec un risque important de facteurs confondants, de biais et avec une probabilité significative que le lien ne soit pas causal
3	Etudes non analytiques, par ex. rapports de cas, series de cas
4	Opinions d'experts

### • Grades de recommandation (GR)

[GR A]	Au moins une méta-analyse, synthèse méthodique ou RCT de niveau 1++ et directement applicable pour le public cible ; ou un ensemble de données issues de la littérature et constituées principalement de résultats d'études de niveau 1+, directement applicables pour le public cible et avec des résultats généralement concordants
[GR B]	Un ensemble de données issues de la littérature et constituées de résultats d'études de niveau 2++, directement applicables pour le public cible et avec des résultats généralement concordants ; ou un niveau de preuve extrapolé à partir d'études de niveau 1++ ou 1+
[GR C]	Un ensemble de données issues de la littérature et constituées de résultats d'études de niveau 2+, directement applicables pour le public cible et avec des résultats généralement concordants ; ou un niveau de preuve extrapolé à partir d'études de niveau 2++
[GR D]	Niveau de preuve 3 ou 4 ; ou un niveau de preuve extrapolé à partir d'études de niveau 2+

### **Anamnèse** [GR D]

Le médecin s'enquiert de :

- douleur dans la poitrine
- fièvre
- nombre d'exacerbations précédentes et évolution de celles-ci (hospitalisations, antibiothérapies)
- état du patient avant l'exacerbation (valeurs de fonction pulmonaire : VEMs et CV(F) en pourcentage des valeurs prédites et en litres)
- amputation supplémentaire des capacités à l'effort par la dyspnée
- modification nette de la couleur, du volume et de la viscosité des crachats
- toux : fréquence, intensité, facteurs déclenchants
- médicaments : produit, dose, forme d'administration, technique d'inhalation, aérosol doseur vide
- sensation générale d'être malade
- plaintes nocturnes
- recours à une bronchodilatation supplémentaire
- aidants naturels
- status vaccinal : influenza et/ou pneumocoque.

### **Examen clinique** [GR D]

Inspection du patient et examen du thorax en étant entre autres particulièrement attentif à la sévérité de l'évolution versus phase stable :

- sévérité de la dyspnée (comment s'exprime le patient: phrases, mots?)
- mobilisation des muscles respiratoires accessoires
- fréquence respiratoire
- fréquence cardiaque
- pression artérielle
- réduction de l'état de vigilance (importance certaine en cas d'une réduction sévère du débit respiratoire)
- aggravation ou survenue d'une cyanose centrale
- apparition d'un œdème périphérique
- signes d'insuffisance cardiaque droite
- auscultation pulmonaire
- percussion thoracique : liquide dans la plèvre ?

### **Examens techniques**

#### **Probablement utile**

- une radiographie du thorax est recommandée en cas de doute quant à la présence d'une pneumonie, d'une insuffisance cardiaque ou d'un pneumothorax (GOLD 2007<sup>1</sup>, NICE 2004<sup>3</sup>, ACP 2001<sup>14</sup>) [GR C]
- une oxymétrie pulsée est utile en cas de signes cliniques d'exacerbation aiguë sévère (NICE 2004<sup>3</sup>) [GR D]
- un ECG est recommandé surtout dans un contexte de service d'urgence pour exclure une comorbidité (GOLD 2007<sup>1</sup>, NICE 2004<sup>3</sup>) [GR D]
- la théophyllinémie doit être déterminée dans les 24 heures après l'initiation d'un traitement de théophylline [GR D].

#### **Inutile**

- spirométrie : il n'est pas utile de réaliser une spirométrie au moment de l'exacerbation, les modifications spirométriques étant généralement faibles et ce test étant souvent fort pénible pour le patient dans ces circonstances (NICE 2004<sup>3</sup>, ACP 2001<sup>14</sup>, GOLD 2007<sup>1</sup>) [GR D]
- il est important de disposer de données spirométriques en phase stable [GR D]
- une culture des crachats n'est pas recommandée en pratique ambulatoire (NICE 2004<sup>3</sup>) en raison des difficultés de récolte d'un échantillon de bonne qualité. Le résultat est également reçu avec un délai trop long que pour pouvoir modifier le traitement<sup>15</sup> [GR D]. La culture peut également contenir des germes commensaux ou des bactéries qui ne sont pas à l'origine de l'infection. La présence de ces bactéries ne justifie pas un traitement antibiotique immédiat [GR D].

## Evaluation de la sévérité [GR D]

Certaines exacerbations ne sont pas sévères et généralement autolimitantes. D'autres sont sévères, peuvent conduire à une hospitalisation et sont associées à une mortalité plus élevée.

En pratique ambulatoire, il n'y a pas d'instrument clinique validé pour faire la distinction entre une exacerbation sévère et une exacerbation non sévère.

### Gradations pour l'aggravation ou la modification des symptômes versus phase stable

Exacerbation non sévère	Exacerbation sévère	Exacerbation très sévère / symptômes d'alarme
Présence de symptômes d'une exacerbation aiguë (très) sévère · dyspnée ↑ à l'effort · modification des crachats + · toux ↑ · fièvre <38,5° C et <3 jours · absence de symptômes persistants après le traitement initial · pas de facteurs de risque d'une infection à P. aeruginosa*	Absence de symptômes d'alarme · dyspnée (accrue) au repos · modification des crachats +++ · toux ↑↑ · fièvre >38,5° C · fréquence respiratoire >25/min · fréquence cardiaque >110/min · mobilisation (accrue) des muscles respiratoires accessoires au repos (augmentation de la dyspnée au repos) · difficultés pour formuler une phrase complète, impossibilité de repos couché · (augmentation de la) cyanose · mal-être sévère · survenue de protrusion labiale · survenue d'oedème périphérique · diminution marquée des ADL · pas de facteurs de risque d'une infection à P. aeruginosa	· dyspnée jusqu'à l'épuisement · dyspnée aiguë sévère et absence d'effet d'une bronchodilatation dans les 30 minutes · troubles d'équilibre et confusion ++ (peut indiquer la présence d'une hypercapnie) · fréquence respiratoire ↓ · état de conscience ↓ · augmentation de l'hypoxémie · pression artérielle systolique anormalement basse (peut indiquer la présence d'une embolie pulmonaire, certainement en l'absence de réponse à une oxygénothérapie) · facteurs de risque d'une infection à P. aeruginosa*
↓	↓	↓
<b>prise en charge: voir p. 6</b>	<b>prise en charge: voir p. 8</b>	<b>référence urgente: voir p. 9</b>

\* Facteurs de risque d'une infection à Pseudomonas aeruginosa (GOLD 2007<sup>1</sup>)

- hospitalisation récente
- recours fréquent à des antibiotiques (4 cures par an)
- BPCO très sévère: stade IV (GOLD 2007<sup>1</sup>) en phase stable
- P. aeruginosa isolé lors de précédentes exacerbations ou colonisation en phase stable.

## Diagnostic différentiel [GR D]

Une aggravation aiguë des symptômes peut avoir diverses causes. Une douleur thoracique et la présence de fièvre sont des symptômes plutôt inhabituels d'une exacerbation aiguë et augmentent le risque à priori d'autres diagnostics. Une anamnèse et un examen clinique corrects facilitent le diagnostic différentiel. En cas de doute quant à la présence possible d'une pneumonie, d'une insuffisance cardiaque ou d'un pneumothorax, la réalisation d'une radiographie du thorax est recommandée (*voir examens techniques*). En cas d'arguments suffisants pour un diagnostic d'insuffisance cardiaque associée à une BPCO, il est recommandé de traiter en premier lieu l'insuffisance cardiaque en cas de doute sur l'origine pulmonaire ou cardiaque de l'aggravation de l'état clinique. En cas de doute quant à la présence d'une embolie pulmonaire, une référence hospitalière est nécessaire.

- pneumonie
- insuffisance cardiaque congestive<sup>16</sup>
- pneumothorax
- effusion pleurale
- embolie pulmonaire
- cancer du poumon
- arythmie
- fractures costales/traumatisme thoracique
- obstruction des voies respiratoires supérieures
- utilisation de somnifères et de calmants ou de bêta-bloquants<sup>17</sup>
- hyperventilation

## Stratégie

Le traitement d'une exacerbation de BPCO et la fréquence des contrôles dépend de (NHG 2007<sup>8</sup>)

- la sévérité de l'état clinique du moment, résultante de la sévérité de la BPCO en dehors de l'exacerbation et de la sévérité de l'exacerbation qui s'y rajoute
- du schéma thérapeutique en dehors de l'exacerbation aiguë
- de l'efficacité du traitement lors de précédentes exacerbations
- du risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (GOLD 2007<sup>1</sup>) et de l'utilisation d'un antibiotique avant l'exacerbation.

### Traitement d'une exacerbation aiguë non sévère

#### 1. S'enquérir d'une **technique d'inhalation correcte** et instructions<sup>18,21</sup> [GR D]

Il est nécessaire d'évaluer une série d'étapes importantes de la technique d'inhalation au moyen d'une checklist simple, avec le dispositif d'inhalation du patient ou un dispositif de démonstration. Il faut motiver le patient à se présenter lors de chaque contact médical avec son médicament à inhaler et avec le dispositif utilisé, ce qui permet de corriger les manœuvres erronées jusqu'à une utilisation correcte. Ceci prend environ 5 minutes lors du premier contrôle, mais pas plus que 2 minutes lors du deuxième contrôle. Il n'est pas justifié de changer de traitement ou d'augmenter la dose si le traitement précédent n'a pas été correctement mis en pratique.

Aérosol doseur	Secouer l'inhalateur avant usage, <b>expirer</b> , se tenir bien droit sur son siège, inspirer lentement tout en appuyant sur l'aérosol, retenir sa respiration au moins durant 5 secondes.
Chambre d'expansion avec aérosol doseur	Secouer l'inhalateur avant usage, une bouffée à la fois ou davantage en fonction de la taille de la chambre d'expansion, inspirer immédiatement 5 fois après l'aérosolisation pour limiter le dépôt du médicament sur la paroi de la chambre; laver la chambre d'expansion en plastique une fois par semaine en la laissant ensuite sécher à l'air ou au sèche cheveux. L'essuyer avec un linge peut provoquer de l'électricité statique entraînant le dépôt du médicament sur la paroi. Contrôler le mécanisme de la valve.
Inhalateur à poudre	<b>Expirer</b> (pas dans l'inhalateur) avant d'inhaler, inhaler fortement et profondément, tenir sa respiration durant 5 secondes.

2. (Ré)initiation de **bronchodilatateurs** (GOLD 2007<sup>1</sup>, NICE 2004<sup>3</sup>, ACP 2001<sup>14</sup>, NHG 2007<sup>8</sup>) :  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action ou anticholinergiques; associations éventuelles en cas d'inefficacité [GR D]. Il n'est pas prouvé que la théophylline ait une efficacité significative<sup>22</sup> [GR A]. L'ACP 2001<sup>14</sup> recommande les anticholinergiques en premier choix au vu d'un profil de risque plus favorable tandis que GOLD 2007<sup>1</sup> recommande les  $\beta_2$ -mimétiques en premier choix.

3. Augmenter **la dose** et/ou la **fréquence des aérosols** (GOLD 2007<sup>1</sup>, NICE 2004<sup>3</sup>, NHG 2007<sup>8</sup>), par exemple doubler les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action (NHG 2007<sup>8</sup>).

#### Doses

$\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action :

- salbutamol 100  $\mu\text{g}$  : 2 inhalations (bouffées) 4 à 6 fois par jour (si aigu: 2 à 3 inhalations la première fois) ou
- terbutaline 500  $\mu\text{g}$  : 1 inhalation 4 fois par jour

Ou anticholinergique à courte durée d'action :

- bromure d'ipratropium 20  $\mu\text{g}$  : 2 à 4 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 4 inhalations la première fois).

Association éventuelle de  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action et d'anticholinergique :

associations fixes :

- bromure d'ipratropium 20  $\mu\text{g}$  + salbutamol 120  $\mu\text{g}$  : 2 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 à 4 inhalations la première fois)
- bromure d'ipratropium 20  $\mu\text{g}$  + fénoterol 50  $\mu\text{g}$  : 1 à 2 inhalation(s) 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 inhalations la première fois).

#### 4. Amélioration de la forme d'administration : envisager d'utiliser une **chambre d'expansion avec l'aérosol doseur**

Si le patient et/ou le médecin a (ont) une préférence pour les inhalateurs à poudre, en raison d'une faible coordination main/bouche, en raison du goût ou parce qu'il provoque moins de toux irritative, il faut se demander si, lors d'une exacerbation, le patient peut encore disposer d'un flux inspiratoire suffisant. Dans ce cas, un aérosol doseur avec chambre d'expansion est préférable<sup>23,24</sup>. Il faut aussi s'efforcer d'unifier la forme d'administration en cas d'utilisation de plusieurs médicaments<sup>25</sup>.

##### Technique d'inhalation

Secouer l'inhalateur avant usage, une bouffée à la fois ou davantage en fonction de la taille de la chambre d'expansion, inspirer immédiatement 5 fois après l'aérosolisation pour limiter le dépôt du médicament sur la paroi de la chambre ; laver la chambre d'expansion en plastique une fois par semaine en la laissant ensuite sécher à l'air ou au sèche cheveux. L'essuyer avec un linge peut provoquer de l'électricité statique entraînant le dépôt du médicament sur la paroi.

5. L'utilité de mucolytiques (également lors des exacerbations) est incertaine ; ils ne sont pas recommandés [GR A]. Ils ont en outre des effets indésirables connus, entre autres au point de vue gastro-intestinal.

6. Si après 2 jours de traitement suivant les étapes prédécrites, celui-ci ne se révèle pas efficace, en l'absence de contre-indication, un traitement par corticostéroïdes oraux peut être instaurée [GRA], par exemple **30 à 40 mg de prednisolone chaque matin durant 7 à 14 jours** [GR D] (GOLD 2007<sup>1</sup>, NICE 2004<sup>3</sup>, FMS 2007<sup>26</sup>, NHG 2007<sup>8</sup>). Ce traitement est à fortiori recommandé chez les patients avec un VEMs<50% (GOLD 2007<sup>1</sup>). Prolonger la cure au-delà de 14 jours est déconseillée, les études ne montrant pas le bénéfice [GR A]. Il faut donner aux patients des instructions claires sur la durée optimale de la cure, la manière de la terminer et les effets indésirables liés à une cure prolongée [GR D].

Les glucocorticoïdes peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse ; une administration intraveineuse n'a pas un effet plus rapide. Un traitement par glucocorticoïdes de patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO entraîne fréquemment des effets indésirables, une hyperglycémie le plus souvent. Ce sont principalement les patients avec un diabète sucré connu qui devront adapter leur traitement.

**Dans la majorité des exacerbations non sévères en pratique ambulatoire, les mesures décrites ci-dessus seront suffisantes** [GR A] [études 1+].

## 7. Antibiotiques

**Aucune étude ne justifie la prescription systématique d'un antibiotique pour toute exacerbation non sévère en pratique ambulatoire** [GR A] [études 1+].

**Une antibiothérapie est à réserver aux situations suivantes**

- patients fort malades [GR D]
- détérioration malgré un respect optimal des précédentes étapes [GR D]
- absence d'amélioration après 4 jours<sup>27,28</sup> malgré une bronchodilatation maximale et des glucocorticoïdes oraux [GR D].

**Choix de l'antibiotique** (BAPCOC 2008)<sup>28</sup>

Premier choix : amoxicilline 3 fois 1 g par jour durant 8 jours<sup>29</sup> [GR D].

En cas d'amélioration insuffisante lors d'une réévaluation après 48 heures, remplacer la moitié de la dose d'amoxicilline par de l'amoxicilline clavulanate 3 fois [500 mg amoxicilline + 500 mg amoxicilline clavulanate]. Pour des raisons pratiques, le choix de remplacer totalement l'amoxicilline par de l'amoxicilline clavulanate peut être fait : 3 fois 875/125 mg par jour per os durant 8 jours [GR D].

Alternative en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée : céfuroxime axétil 3 fois 500 mg par jour durant 8 jours [GR D].

Alternative en cas d'allergie IgE médiée aux β-lactames (type I)<sup>29</sup> : moxifloxacine 1 fois 400 mg par jour per os durant 8 jours<sup>28</sup> [GR D].

## Traitement d'une exacerbation sévère

Critères d'exacerbation sévère : voir le tableau page 5.

1. **Vérifier l'observance thérapeutique et la technique d'inhalation** ; donner les instructions nécessaires.
2. **Associer  $\beta_2$ -mimétiques et anticholinergiques** (bromure d'ipratropium) en aérosols doseurs via une chambre d'expansion<sup>30</sup>.

### Doses

$\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action en association avec un anticholinergique à courte durée d'action via une chambre d'expansion

- salbutamol 100  $\mu\text{g}$  : 2 inhalations (bouffées) 4 à 6 fois par jour (si aigu : 2 à 3 inhalations la première fois)

ou

- terbutaline 500  $\mu\text{g}$  : 1 inhalation 4 fois par jour

à associer avec bromure d'ipratropium 20  $\mu\text{g}$ : 2 à 4 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 4 inhalations la première fois).

Associations fixes

- bromure d'ipratropium 20  $\mu\text{g}$  + salbutamol 120  $\mu\text{g}$  : 2 inhalations 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 à 4 inhalations la première fois)
- bromure d'ipratropium 20  $\mu\text{g}$  + fénoterol 50  $\mu\text{g}$  : 1 à 2 inhalation(s) 4 à 6 fois par jour (si aigu : 3 inhalations la première fois).

Secouer l'aérosol ; une bouffée à la fois dans la chambre d'expansion ; immédiatement après l'aérosolisation, le patient peut inspirer et expirer 5 fois à son aise.

Il est utile que le médecin ait une chambre d'expansion à sa disposition (dans sa voiture). Le médecin doit attendre pour constater l'effet et répéter si nécessaire l'inhalation après quelques minutes. Dans les cas moins sévères, un contact pour contrôle après quelques heures peut être prévu. Une référence est nécessaire en cas d'absence d'amélioration d'une dyspnée aiguë sévère (voir page 9). Si le patient a un traitement d'entretien avec un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action deux fois par jour, il est prudent de lui demander de ne prendre momentanément qu'une seule dose le soir. Le groupe de travail estime qu'une association d'une haute dose d'un  $\beta_2$ -mimétique avec la dose d'entretien du  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action administré deux fois par jour augmente le risque d'arythmies. Si le  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action est administré par un aérosol à poudre, il faut se demander si le patient a encore une force inspiratoire suffisante pour garantir une pénétration suffisamment profonde du médicament dans les voies respiratoires.

3. **Améliorer la forme d'administration** : choisir en cas d'exacerbation très sévère une nébulisation<sup>32</sup> sans masque mais avec une canule buccale. Il est important que les yeux soient au minimum protégés des bronchodilatateurs, étant donné qu'ils peuvent provoquer une poussée de glaucome à angle ouvert (CKS<sup>33</sup>). L'hygiène du nébuliseur est de la plus haute importance, ce dispositif pouvant être contaminé notamment par des bactéries Gram-négatives, telles que le *Pseudomonas aeruginosa*<sup>34</sup>. **Après l'exacerbation, la nébulisation peut être remplacée par la forme habituelle de médicament inhalé.**

### Doses

Anticholinergique en association avec un  $\beta_2$ -mimétique via un **nébuliseur**

- bromure d'ipratropium 500  $\mu\text{g}$  + fénoterol 1250  $\mu\text{g}$  par 4 ml, 4 à 6 fois une monodose par jour (association fixe)
- bromure d'ipratropium 500  $\mu\text{g}$  + salbutamol 2,5 mg par 2,5 ml, 4 à 6 fois une monodose par jour (association fixe)
- bromure d'ipratropium 500  $\mu\text{g}/2$  ml (2ml) + salbutamol 5 mg/ml (0,5 ml ou 10 gouttes) 4 à 6 fois une monodose par jour.

## 4. Théophylline et autres méthylxanthines

Les guides de pratique NICE-, GOLD- et finlandais aboutissent aux mêmes conclusions de preuves insuffisantes pour abandonner totalement le recours à la théophylline en cas d'exacerbation aiguë de BPCO<sup>1,3,26</sup> [GR D]. La théophylline n'est recommandée que lorsque les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action associés aux anticholinergiques administrés en nébulisation à un dosage maximal ne donnent pas un résultat satisfaisant [GR D].

Les interactions médicamenteuses possibles avec la théophylline doivent être prises en compte [GR D].  
Chez les patients déjà sous théophylline (orale), l'administration de théophylline intraveineuse peut entraîner des doses toxiques [GR D].  
La théophyllinémie doit être strictement contrôlée dans les 24 heures après l'initiation du traitement [GR D].

5. En l'absence de contre-indication : initier une **cure de corticostéroïdes oraux** [GRA], par exemple 30 à 40 mg de prednisolone chaque matin durant 7 à 14 jours [GR D] (NICE 2004<sup>3</sup>). Ceci est a fortiori conseillé pour les patients avec un VEMs < 50% (GOLD 2007<sup>1</sup>).

Une prolongation du traitement au-delà de 14 jours est déconseillée étant donné l'absence d'un avantage montré dans des études [GR D]. Il faut donner aux patients des instructions claires sur la durée optimale de la cure, la manière de la terminer et les effets indésirables liés à une cure prolongée [GR D].

Il est nécessaire que le médecin ait des glucocorticoïdes (P.O. ou I.V.) dans sa trousse d'urgence.

Les glucocorticoïdes peuvent être administrés par voie orale ou intraveineuse ; une administration intraveineuse n'a pas un effet plus rapide. Un traitement par glucocorticoïdes chez les patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO entraîne fréquemment des effets indésirables, une hyperglycémie le plus souvent. Ce sont principalement les patients avec un diabète sucré connu qui devront adapter leur traitement.

## 6. Les antibiotiques sont conseillés, certainement dans les situations suivantes [GRA] [études 1 + ]

- patients fort malades
- très mauvaise fonction pulmonaire à l'état stable : VEMs < 50% de la valeur prédite
- présence de crachats très purulents
- détérioration malgré un respect maximal des étapes précédentes.

### Choix de l'antibiotique (BAPCOC 2008)<sup>28</sup>

Premier choix : amoxicilline 3 fois 1 g par jour durant 8 jours<sup>29</sup> [GR D].

En cas d'amélioration insuffisante lors d'une réévaluation après 48 heures, remplacer la moitié de la dose d'amoxicilline par de l'amoxicilline clavulanate 3 fois [500 mg amoxicilline + 500 mg amoxicilline clavulanate]. Pour des raisons pratiques, le choix de remplacer totalement l'amoxicilline par de l'amoxicilline clavulanate peut être fait : 3 fois 875/125 mg par jour per os durant 8 jours [GR D].

Alternative en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée : céfuroxime axétil 3 fois 500 mg par jour durant 8 jours [GR D].

Alternative en cas d'allergie IgE médiée aux β-lactames (type I)<sup>29</sup> : moxifloxacine 1 fois 400 mg par jour per os durant 8 jours<sup>28</sup> [GR D].

## Quand référer ? [GR D]

- en cas d'épuisement entraînant un ralentissement de la fréquence respiratoire, une diminution de l'état de conscience, une confusion aiguë ou une quiétude paradoxale
- en cas de dyspnée aiguë sévère et absence d'efficacité dans la demi-heure suivant une bronchodilatation maximale (voir schéma page 16)
- en cas d'exacerbation sévère dans une des situations suivantes
  - BPCO sévère : VEMs < 50% de la valeur prédite ou < 1,5 litre
  - insuffisance respiratoire à l'anamnèse
  - exacerbations précédentes ayant motivé une hospitalisation
  - possibilités de soins à domicile insuffisantes
  - mauvais état général préalable
  - comorbidité importante (pathologie cardiaque, diabète insulinorequérant)
  - modifications à la radiographie du thorax
  - pression artérielle systolique anormalement basse (indication possible d'une embolie pulmonaire (GOLD 2007<sup>1</sup>))
  - SaO<sub>2</sub> < 90% (NICE 2004<sup>3</sup>).

## Oxygénothérapie durant le transport

Une oxygénothérapie peut induire une insuffisance respiratoire, une hypercapnie et une acidose

- oxygénothérapie particulièrement prudente avec **maximum 1 à 2 l d'oxygène par minute** pour maintenir la saturation au-dessus de 90% [GR C] (NICE 2004<sup>3</sup>)
- un oximètre ne mesure ni la Pco<sub>2</sub> ni le pH [GR D]
- administration d'oxygène « aveugle » si on ne dispose pas d'un oxymétrie pulsatile [GR D]
- diminuer l'administration d'oxygène si la saturation passe au-dessus de 93% ou si le patient se plaint de troubles de l'équilibre (indique une hypercapnie) [GR D]
- chez un patient souffrant d'une insuffisance respiratoire de type 2<sup>35</sup> une administration d'oxygène se fera de manière extrêmement prudente [GR D]
- à l'arrivée aux urgences, les gaz artériels doivent être contrôlés [GR D].

## Prévention des exacerbations

### Arrêt du tabagisme

L'arrêt du tabagisme est le facteur le plus important pour le pronostic. Plus de 95% des patients présentant une BPCO ont fumé. La moitié de ces fumeurs ont une bronchite chronique. Au moins 15 à 20% des fumeurs développent l'une ou l'autre forme d'obstruction des voies respiratoires (BPCO). Le tabagisme accélère la diminution physiologique de la fonction respiratoire. Seul l'arrêt du tabac peut stopper cette aggravation de l'évolution naturelle. L'intervention principale est donc de discuter en temps voulu, à répétition, de l'arrêt du tabac et de proposer une aide pour cet arrêt. Il faut être particulièrement attentif au dépistage ciblé de fumeurs âgés de plus de 40 ans et se plaignant de toux chronique, d'infections récidivantes des voies respiratoires ou de dyspnée, par une spirométrie (Guides de pratique Ketenzorg 2005<sup>9</sup>).

Pour la prise en charge de l'arrêt tabagique, nous référons aux RBPs réalisées par la SSMG<sup>36</sup> et la WVVH<sup>37</sup>.

### Technique d'inhalation

Il est recommandé d'instruire correctement les utilisateurs quant à l'utilisation des médicaments inhalés, avec des contrôles fréquents d'un usage adéquat ; une explication unique semble insuffisante. Il faut demander au patient de se munir de son matériel d'inhalation lors du contact [GR D] (NICE 2004<sup>3</sup>).

Aérosol doseur	Secouer l'inhalateur avant usage, <b>expirer</b> , se tenir bien droit sur son siège, inspirer lentement tout en appuyant sur l'aérosol, retenir sa respiration au moins durant 5 sec.
Chambre d'expansion avec aérosol doseur	Secouer l'inhalateur avant usage, une bouffée à la fois ou davantage en fonction de la taille de la chambre d'expansion, inspirer immédiatement 5 fois après l'aérosolisation pour limiter le dépôt du médicament sur la paroi de la chambre; laver la chambre d'expansion en plastique une fois par semaine en la laissant ensuite sécher à l'air ou au sèche cheveux. L'essuyer avec un linge peut provoquer de l'électricité statique entraînant le dépôt du médicament sur la paroi. Contrôler le mécanisme de la valve.
Inhalateur à poudre	<b>Expirer</b> (pas dans l'inhalateur) avant d'inhaler, inhaler fortement et profondément, tenir sa respiration durant 5 sec.

### Bronchodilatateurs à courte et à longue durée d'action

Deux guides de pratique importants plaident pour une prise en charge par étapes, tout en précisant qu'aucun de ces médicaments n'a la capacité d'influencer à long terme la régression de la fonction respiratoire (GOLD 2007<sup>1</sup>, NICE 2004<sup>3</sup>). Pour le stade I (BPCO légère), les guides de pratique plaident en faveur d'un traitement initial par bronchodilatateurs à courte durée d'action chez les patients présentant des symptômes occasionnels ou chroniques. GOLD plaide pour instaurer, à partir du stade I de BPCO, un traitement par bronchodilatateurs à longue durée d'action, en raison d'une plus grande efficacité et d'une plus grande facilité d'emploi, mais avec un coût supérieur. NICE propose de commencer des bronchodilatateurs à longue durée d'action en l'absence de disparition des symptômes avec les bronchodilatateurs à courte durée d'action, et certainement si le patient présente au moins 2 exacerbations par an.

Pour les effets indésirables connus des LABA : voir le Répertoire Commenté des Médicaments<sup>38</sup> et les Folia Pharmacotherapeutica<sup>39</sup>.

### **Corticostéroïdes inhalés**

Certains guides de pratique, dont le finlandais<sup>26</sup>, proposent de ne recourir aux corticostéroïdes inhalés que chez les patients répondant favorablement à un traitement d'essai avec un corticostéroïde oral. Les guides de pratique GOLD<sup>1</sup> et NICE<sup>3</sup> ne recommandent pas une telle approche parce que la réaction à un traitement par corticoïde oral ne permet pas de présager la réaction à long terme du patient à des corticostéroïdes inhalés. Nous recommandons ces médicaments chez les patients avec un VEMs de 50% ou inférieur, présentant au moins deux exacerbations par an nécessitant un recours à des antibiotiques ou à des glucocorticoïdes systémiques [GR B].

### **Theophylline**

L'efficacité de la théophylline en prévention des exacerbations est incertaine. Une amélioration légère du VEMs et de la CVF sous théophylline a été cependant montrée. La fréquence élevée de ses effets indésirables et interactions, la nécessité d'un contrôle fréquent de son taux sérique, font que sa place sans un traitement d'entretien de la BPCO est devenue exceptionnelle (CKS 2007<sup>33</sup>). La théophylline est recommandée en cas de BPCO modérée ou sévère quand l'association de bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes inhalés ne permet pas un contrôle suffisant des symptômes (NICE 2004<sup>3</sup>) [GR D].

### **Vaccination contre l'influenza**

La vaccination contre l'influenza est recommandée. La période optimale pour cette vaccination s'étend de début octobre à fin novembre. Il est préférable de l'effectuer à un moment où le patient ne présente pas d'infection respiratoire<sup>40</sup> [GR A].

### **Vaccination contre le pneumocoque**

Le Conseil Supérieur d'Hygiène recommande, pour la Belgique, de vacciner les patients atteints d'une BPCO contre le pneumocoque. Un rappel ne doit être fait qu'après un délai de 5 ans en raison d'un risque accru de réactions immuno-allergiques en cas de rappel plus précoce<sup>40</sup> [GR C].

### **Mucolytiques**

Les données actuelles n'apportent aucune preuve en faveur d'une place possible pour les mucolytiques en prévention des exacerbations [GR A].

### **Optimalisation des capacités d'activité physique**

Chez des patients présentant une BPCO sévère, un programme de réhabilitation respiratoire est devenu un traitement reposant sur des preuves (EBM). Une évaluation de la capacité à l'effort est un préalable, certainement en cas de BPCO sévère. Si d'autres éléments de réhabilitation respiratoire sont indiqués, un entraînement à l'effort sera organisé de préférence dans le cadre d'un programme de réhabilitation respiratoire en deuxième ligne de soins (CBO 2005<sup>9</sup>). Une BPCO légère à modérée est prise en charge principalement par les médecins généralistes. Il est recommandé que ces médecins généralistes conseillent à ces patients la pratique d'exercices physiques tels que la pratique du vélo, de la marche ou de la natation. Il est prouvé que ceci favorise significativement la tolérance à l'effort [études 1 + +] dans des programmes d'activités physiques deux fois par semaine, durant au moins trois mois, sous contrôle. L'efficacité de cette activité physique sur le nombre de jours d'hospitalisation ou sur le nombre d'exacerbations nécessitant une cure de prednisolone n'a pas été évaluée. Des preuves indirectes sont proposées. L'efficacité sur la dyspnée, critère subjectif, n'est pas montrée de façon univoque. Une efficacité significative sur la qualité de vie ou sur l'évolution de la pathologie à long terme n'est également pas montrée. Les études évaluent des exercices pour des groupes musculaires généraux et spécifiques<sup>41</sup>.

## Exercices respiratoires

Des exercices respiratoires peuvent être envisagés chez des patients qui se sentent fort anxieux ou tendus. Ces exercices peuvent permettre de diminuer la fréquence expiratoire, la dyspnée et l'angoisse et améliorer les mouvements thoraciques. Une respiration avec protrusion des lèvres ('pursed-lips breathing'), avec inspiration nasale et expiration contre une faible résistance (lèvres placées comme pour souffler une bougie), au repos et surtout en cas de dyspnée peut s'avérer utile (CBO 2005<sup>9</sup>).

## Programmes de prise en charge autogérée

Des programmes structurés de prise en charge autogérée peuvent avoir un effet positif ; une surveillance est nécessaire pour prévenir le retour à un comportement non sain. L'arrêt du tabac, l'entraînement physique, les instructions pour les inhalations, l'identification précoce et le traitement (autogéré) des exacerbations sont les éléments les plus fréquents de ces programmes d'autogestion (CBO 2005<sup>9</sup>).

## Conditions de mise en application

La présente recommandation de bonne pratique a été présentée dans différents GLEM (médecins généralistes comme pneumologues, néerlandophones comme francophones). A partir de cas cliniques le guide de pratique a été commenté et sa praticabilité a été évaluée en demandant aux médecins d'en appliquer les recommandations dans la pratique.

Le texte des recommandations de bonne pratique mentionne que les antibiotiques ne sont recommandés que pour les exacerbations sévères ou chez les patients sévèrement malades. Ils sont cependant plus rapidement prescrits et déjà au premier contact.

Le fait d'insister sur les premières étapes dans la stratégie thérapeutique, entre autres le contrôle des médicaments et de la technique d'inhalation peut entraîner une résistance chez certains médecins et patients. Cette démarche ne demande cependant que cinq minutes. Ajoutons qu'une technique d'inhalation fautive est parfois le facteur déclenchant d'une exacerbation ; la correction de cette erreur est une étape essentielle dans le traitement de l'exacerbation. Il est également important d'adapter la forme d'administration à la puissance inspiratoire résiduelle du patient pour assurer un contrôle adéquat des symptômes.

Enfin, une exacerbation aiguë de BPCO est une affection qui nécessite un suivi strict. Des contacts précis doivent être déterminés et l'état des patients doit être fréquemment évalué.

Les médecins et les patients sont parfois faussement rassurés par l'instauration d'un traitement antibiotique et estiment que dans ce cas le suivi est simplifié.

## Research agenda

- classification standardisée de la sévérité d'une exacerbation dans la pratique clinique de première ligne de soins
- davantage d'études cliniques en première ligne de soins sur les sujets suivants
  - quand les glucocorticoïdes systémiques sont-ils efficaces ?
  - quand est-il nécessaire d'administrer un antibiotique ?
  - quand les glucocorticoïdes systémiques et les antibiotiques sont-ils nécessaires ?
  - quels sont les outils diagnostics nécessaires dans l'arsenal du médecin généraliste ?

## Notes et références

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2.
  - VEMs, Volume Expiratoire Maximal en une seconde, est le volume expiré en 1 seconde lors d'une expiration forcée après une inspiration complète.
  - CV, Capacité Vitale, est le volume total pouvant être inspiré lors d'une respiration habituelle, après expiration complète. En cas de mesure après une expiration forcée (comme par exemple lors de l'utilisation d'un débitmètre de pointe), les termes de capacité vitale forcée (CVF) sont utilisés : il s'agit du volume maximal qui peut être expiré après une inspiration complète. La CVF est en général un peu plus basse que la CV.
  - Le rapport entre le VEMs et la CVF est appelé l'index de Tiffeneau ; le rapport normal est de 75 à 80%. Un index de Tiffeneau <70% est considéré comme un signe précoce d'obstruction des voies respiratoires. Par rapport au VEMs seul, cet index possède une plus haute sensibilité dans la détection précoce de l'obstruction des voies respiratoires. Par exemple, en cas de fibrose pulmonaire (pathologie non obstructive), le VEMs peut être fortement diminué mais la CV est tout aussi diminuée ce qui donne un index de Tiffeneau normal ou même normal haut.
3. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 12, February 2004. [www.nice.org.uk/CG012](http://www.nice.org.uk/CG012)
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
5. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-94.
6. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
7. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk: resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: K.U.Leuven, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
8. Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79. [www.artsennet.nl](http://www.artsennet.nl)
9. Richtlijn Keten zorg COPD. Stichting Ketenkwaliteit COPD, 2005. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
10. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999;21:576-91.
11. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
12. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul E, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
13. A ce jour, il n'existe pas de classification standardisée de la sévérité des exacerbations ; l'interprétation des études est donc difficile.  
La version la plus récente des recommandations GOLD inclut des propositions concernant les exacerbations aiguës de BPCO. Les auteurs se basent pour établir celles-ci sur la sévérité de la BPCO en phase stable. La classification la plus souvent citée pour évaluer la sévérité d'une exacerbation aiguë de BPCO a été développée en 1987 après une étude (1) évaluant l'efficacité des antibiotiques en cas d'exacerbation aiguë de BPCO. Ce sont les critères dits de Winnipeg ou Anthonisen. Ces critères sont également validés dans cette étude. Nous ne souhaitons pas nous baser sur ces critères pour les motifs suivants. Cette classification était utilisée pour la première fois dans cette étude qui observait un lien entre la sévérité de l'exacerbation et la réponse aux antibiotiques, ce qui suggérait une validité de ces critères pour établir une échelle de sévérité. Une étude de cohorte réalisée ensuite (2) ne montrait pas de lien entre la sévérité des exacerbations suivant cette échelle et une rechute après un traitement en pratique ambulatoire (3).

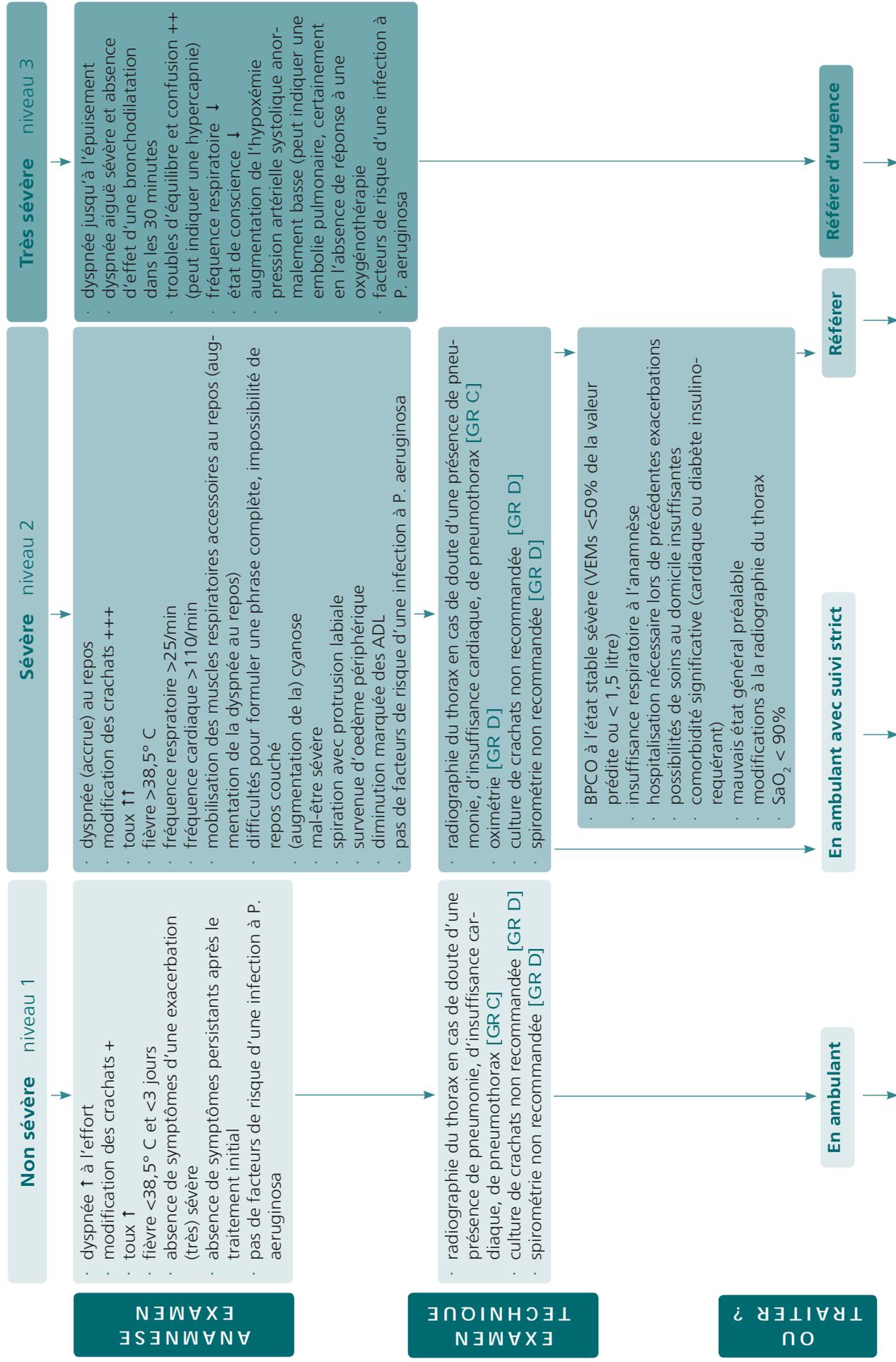
Cette échelle comporte trois grades de sévérité (le type 1 étant le plus sévère) sur base des symptômes (voir annexe : description des études).

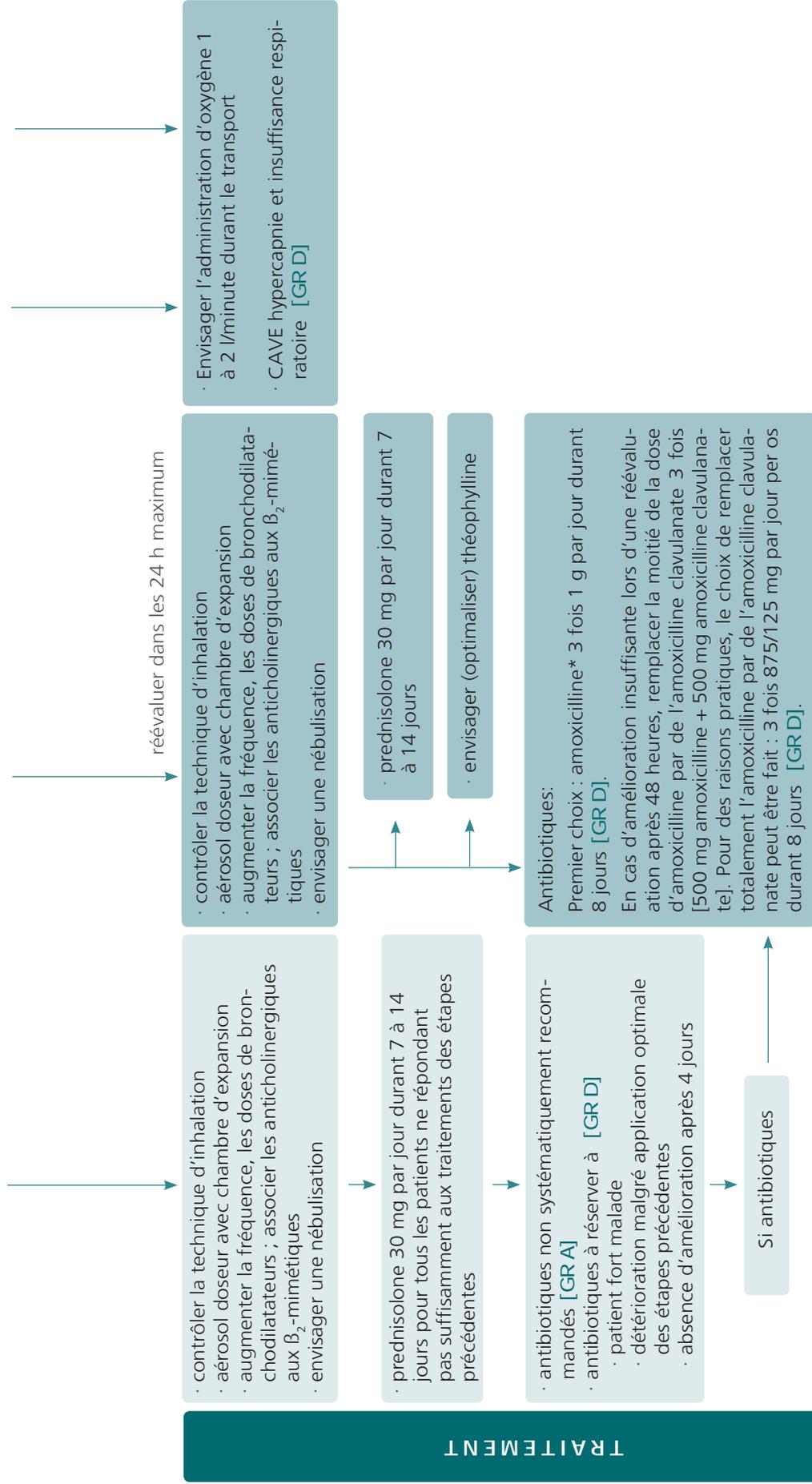
- (1) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
  - (2) Ball P, Harris J, Lawson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995;88:61-8.
  - (3) Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, September 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.
14. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, Mc Crory DC. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. Clinical practice guideline, part 2. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
  15. Van Hensbergen W, de Haan M, Van Keimpema ARJ. Practicum huisartsgeneeskunde: een serie voor opleiding en nascholing. Elsevier gezondheidszorg 2001. Un tiers des médecins généralistes recevait les résultats tardivement, sans influence sur la stratégie thérapeutique.
    - Johnson PH, Macfarlane JT, Humphreys H. How is sputum microbiology used in general practice? *Respir Med* 1996;90:87-8.
    - De Bleser D. Sputumonderzoek in de huisartsenpraktijk. *Folia Diagnostica* 1996;5:23-8.En dehors d'une exacerbation, les résultats d'une coloration de Gram et d'une culture sont positifs chez la moitié des patients en raison d'une colonisation ( $>10^6$  cfu/mL<sup>-1</sup> ou  $>10^5$  cfu/mL<sup>-1</sup> pour le *Streptococcus Pneumoniae*). Les échantillons obtenus par 'protected brush' sont plus précis mais bien entendu non possibles à réaliser en pratique de médecine générale.
    - Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? *Eur Respir J* 2002;19:966-75.
    - Martinez JA, Rodriguez E, Bashda T, et al. Quantitative study of bacterial flora in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1994;105:976.
  16. Les patients atteints d'une bronchite chronique consultent leur médecin généraliste dans 14% des cas également pour une insuffisance cardiaque ; pour des patients avec un emphysème, le chiffre est de 20%. Une aggravation des symptômes chez un patient avec (une suspicion de) BPCO peut être liée à une exacerbation de BPCO, la survenue d'une insuffisance cardiaque ou les deux.
    - (1) Lambrechts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.
  17. Les  $\beta$ -bloquants cardioselectifs n'influenceraient pas le VEMs ni la réponse aux  $\beta_2$ -mimétiques. Leur sécurité à long terme n'est cependant pas établie. Il vaut mieux arrêter un traitement par  $\beta$ -bloquant cardioselectif après une aggravation peu explicable des plaintes obstructives peu de temps après le début de celle-ci [GR D].
    - Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.
  18. Van 't Veer, Lameijer W, De Ley M, Toben F. Leren inhaleren: beter gebruik van poederinhalatoren door voorlichting en instructie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:216-20.
  19. Dreessen R, Muris J. Van inhalatietragiek tot inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1997;40:48-50.
  20. Dekhuijzen P. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aërosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.
  21. Van Grunsven PM, Dompeling E, Van Schayck CP, et al. De lange adem van de CARA-patiënt. Een observatie van de inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1994;37:14-6.
  22. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 4.
  23. Les femmes, les patients avec force musculaire diminuée et les patients présentant une exacerbation plus sévère ont un débit inspiratoire suboptimal pour un traitement adéquat. Pour un aërosol sous la forme 'diskus' un débit inspiratoire moins important est nécessaire que pour la forme 'turbohaler'.
    - van der Palen J. Piek inspiratoire stroom door diskus en turbuhaler. *Huisarts Wet* 2001;44:9-12.
  24. Van Grunsven P. Behandeling van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:54-62.
  25. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-7.

26. Finnish Medical Society Duodecim. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2007 Feb 7.
27. Une RCT incluant 63 patients présentant une exacerbation de BPCO montre, après 5 jours, l'absence de différence par rapport à l'état stable. Il faut cependant souligner qu'en début d'étude les patients avec des crachats purulents présentent des symptômes significativement plus sévères que ceux ayant des crachats muqueux. Les patients avec des crachats purulents reçoivent des antibiotiques et sont répartis aléatoirement et en double-aveugle dans deux bras d'études: 5 jours versus 10 jours d'antibiotiques. Aucune différence de l'évolution significative n'est observée selon la durée de l'antibiothérapie. Les patients avec des crachats muqueux sont randomisés en double aveugle dans deux groupes : 14 jours d'une haute dose de corticostéroïdes inhalés versus placebo. Les corticostéroïdes inhalés n'influencent pas significativement l'évolution d'une exacerbation avec crachats muqueux.
  - Woolhouse IS, Hill SL, Stockley RA. Symptom resolution assessed using a patient directed diary card during treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2001;56:947-53.
28. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Edition 2008.
29. Ce choix d'antibiotique est soutenu par trois des quatre auteurs de la recommandation et par tous les experts du Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Le Dr Yves Sibille, troisième auteur, prend ses distances vis-à-vis de ce choix et plaide pour l'initiation immédiate d'amoxicilline-clavulanate en cas d'indication d'une antibiothérapie.
30. L'incidence d'une vraie allergie à la pénicilline est fort surévaluée. Une réaction immédiate IgE-médiée peut provoquer un choc anaphylactique moins d'une heure après la prise de pénicilline chez 0,004 à 0,015% des individus exposés, plus fréquemment chez des personnes âgées de 20 à 49 ans. Cette réaction peut se manifester sous différentes formes : érythème, prurit, angioedème, urticaire, bronchospasme, œdème laryngé, hyperpéristaltisme, hypotension ou arythmie cardiaque, œdème de Quincke 1 à 72 heures après la prise. Etant donné que 5 à 10% de ces personnes présentent une allergie croisée avec les céphalosporines, elles ne sont également pas conseillées dans ce cas.
31. Une recherche systématique dans la littérature inclut 14 études (dont 6 en double aveugle) et semble montrer qu'une chambre d'expansion est plus rapide et simple à utiliser qu'un appareil pour aérosolisation.
  - Van Grunsven PM. Behandeling van acute, ernstige dyspneu bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:54-62.
32. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, september 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.
33. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Knowledge Summaries NHS. Last revisited in August 2007. [www.cks.library.nhs.uk](http://www.cks.library.nhs.uk)
34. Richtlijn. Het gebruik van vernevelapparaten in de thuissituatie: indicatiestelling, zorgproces, hulpmiddelen en organisatie. TNO Preventie en Gezondheid, 2003. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
35. Insuffisance respiratoire de type 2 : diminution de l'O<sub>2</sub>, augmentation du CO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub> augmenté ou normal, pH normal ou diminué.
36. Gailly J. Recommandations de Bonne Pratique. Arrêter de fumer. Bruxelles, SSMG, 2005.
37. Hoengenaert J.-P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Stoppen met roken. *Huisarts Nu* 2001;30:242-54.
38. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP). Répertoire Commenté des Médicaments 2007, p. 125. Bruxelles. [www.cbip.be](http://www.cbip.be)
39. Révision des recommandations "GINA" sur l'asthme, et "GOLD" sur la BPCO. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:1-6.
40. Site web du Conseil Supérieur d'Hygiène: [www.health.fgov.be/CSH\\_HGR](http://www.health.fgov.be/CSH_HGR) ('Avis et Recommandation').
41. Chavannes NH, Vollenberg JJH, van Schayck CP, Wouters EFM. Effects of physical activity in mild to moderate COPD: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52:574-8.

## Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO en pratique ambulatoire

Les exacerbations peuvent être associées à une augmentation de la dyspnée, du volume des crachats, de la purulence des crachats et de la toux. Déterminer la sévérité et le contexte du traitement :





\* Alternative en cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée : céfuroxime axétil 3 fois 500 mg par jour durant 8 jours [GR D].

Alternative en cas d'allergie IgE médiée aux  $\beta$ -lactames (type I) : moxifloxacine 1 fois 400 mg par jour per os durant 8 jours [GR D].

**STRATEGIE ULTERIEURE**

- planifier un suivi adéquat et donner des instructions claires pour l'arrêt de la prednisolone
- motiver à l'arrêt du tabac
- optimiser les bronchodilatateurs à courte durée d'action en donnant la préférence aux anticholinergiques [GR A]
- envisager des bronchodilatateurs à longue durée d'action si au moins deux exacerbations par an [GR D]
- optimiser la vaccination contre l'influenza [GR A]
- envisager l'administration de tiotropium [GR A]
- envisager l'administration de corticostéroïdes inhalés si au moins deux exacerbations par an avec recours nécessaire à des antibiotiques ou des glucocorticoïdes systémiques [GR B].

## 1. Critères de sélection de cette revue de la littérature

- Type d'études

L'évaluation de la littérature concernant les traitements antibactériens pour les exacerbations de BPCO est basée sur les guides de pratiques fondés sur l'EBM, sur les résultats des méta-analyses et des synthèses méthodiques, sur les études randomisées contrôlées avec une puissance statistique suffisante. Critères d'exclusion : les études ne permettant pas une identification claire des patients asthmatiques. Période : 1966-2007

- Type de participants

Patients avec une exacerbation aiguë de BPCO définie comme une aggravation de la dyspnée, une augmentation de la quantité ou de la purulence des crachats et éventuellement un accroissement de la toux.

- Type d'intervention

Traitement antibiotique. Les données reprennent le type d'antibiotique, sa dose, sa durée et le mode d'administration.

- Type de critère de jugement

Primaire : disparition de la dyspnée et de la toux, nécessité d'hospitalisation d'un patient ambulatoire, tests de la fonction respiratoire DEP ou VEMs.

Secondaire : mortalité, effets indésirables, échec du traitement, disparition des modifications des crachats, nécessité d'autres antibiotiques, durée de l'incapacité de travail, qualité de vie, rechute ou récurrence d'exacerbation.

## 2. Stratégie de recherche pour l'identification des études

### 2.1. Guides de pratique et résumé des preuves disponibles

Recours à différents moteurs de recherche sur Internet: TRIP-DatabasePlus, site web de Farmaka ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)). Sélection des guides de pratique et des synthèses des preuves disponibles concernant le traitement des exacerbations aiguës de BPCO suivants. Ces publications ont été entre autres utilisées pour identifier des études pertinentes ou des méta-analyses non identifiées lors de cette recherche. En outre, elles ont été d'un important secours pour les propositions reposant sur un consensus.

- AHRQ rapport. Rapport basé sur une recherche systématique dans la littérature jusqu'à juin 1999 ([www.ahrq.gov/clinic/copdsum.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/copdsum.htm)). Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, September 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.
- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Knowledge Summaries NHS. Last revisited in August 2007. [www.cks.library.nhs.uk](http://www.cks.library.nhs.uk)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- NICE 2004. Chronic obstructive pulmonary disease. National guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. [www.nice.org.uk/CG012fullguideline](http://www.nice.org.uk/CG012fullguideline)
- SIGN, June 2002. Community management of lower respiratory tract infection in adults. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- Clinical Evidence, December 2007.

- American College of Physicians (ACP), American Society of Internal Medicine (ASIM) and American College of Chest Physicians (ACCP). Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
- Lacasse Y, Ferreira I, Brooks D, et al. Critical appraisal of clinical practice guidelines targeting chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2001;161:69-74.
- Finnish Medical Society Duodecim. COPD. In: *EBM Guidelines*. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd. 2007, Feb 7.
- Australian and New Zealand Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease, 2006.
- Smeele IJM, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHG-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79. [www.artsennet.nl](http://www.artsennet.nl)
- Landelijke Transmurale Afspraak COPD. [www.artsennet.nl/LTA](http://www.artsennet.nl/LTA)
- CBO. Keten zorg COPD, 2005. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)
- CBO. Richtlijn voor het gebruik van vernevelapparaten in de thuissituatie. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)

## **2.2. MEDLINE (1966-2005), IPA (1967-2000), Current Contents, Cochrane Library 2005 issue 4: CDSR, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) et Controlled Clinical Trials (CCT) register**

Mots-clés

- Méta-analyses et synthèses méthodiques  
'META-ANALYSIS' OR 'SYSTEMATIC REVIEW' IN PT  
OR  
'MEDLINE' OR 'LITERATURE' OR 'REVIEW' OR 'META-ANALYSIS' OR 'SYSTEMATIC REVIEW' IN AB  
AND  
'ANTIBIOTIC\*' IN MESH  
OR  
'ANTIBIOTIC' IN AB  
OR  
'BRONCHITIS' / ALL SUBHEADINGS  
OR  
'EXACERBATION' IN F\*
- Etudes originales  
'DOUBLE-BLIND METHOD' IN PT  
AND  
'RANDOM CONTROLLED TRIAL\*' OR 'RANDOMISED CONTROLLED TRIAL\*' OR 'RANDOM ALLOCATION' OR 'CLINICAL TRIAL' IN PT  
AND  
'ANTIBIOTIC\*' IN MESH  
OR  
'ANTIBIOTIC' IN AB  
OR  
'BRONCHITIS' / ALL SUBHEADINGS  
OR 'EXACERBATION' IN F\*

### 3. Méthodologie de la synthèse

A la suite de l'application de la stratégie de recherche sus-décrite, des publications répertoriées dans PubMed, the Cochrane Library, DARE et CCTR, ont été identifiées. Pour repérer les publications pertinentes, le résumé de chaque étude a été lu. La majorité des études non sélectionnées dans toutes les catégories concernent l'asthme et la pneumonie acquise en communauté. Cette méthode n'a été employée que pour les synthèses méthodiques et les RCTs évaluant l'utilisation d'antibiotiques lors d'exacerbations aiguës de BPCO. Pour les stratégies de traitement en général et pour les possibilités diagnostiques, nous nous sommes principalement basés sur la recherche dans la littérature effectuée par l'AHRQ, les synthèses méthodiques de la Cochrane Collaboration ou, si disponible, sur des recherches dans la littérature plus récentes effectuées pour les guides de pratiques susmentionnés.

### 4. Description des études

#### 4.1. Examens techniques

- Radiographie du thorax

Trois études de cohorte de qualité insuffisante explorent les facteurs cliniques prédictifs d'une radiographie du thorax anormale chez des patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO. L'anamnèse, les signes cliniques et les symptômes associés à une insuffisance cardiaque congestive et à une pneumonie sont statistiquement significatifs mais ne sont pas des facteurs prédictifs exacts des anomalies observées sur la radiographie du thorax (respectivement un œdème pulmonaire et un infiltrat). Chez des patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO (du moins pour des patients pris en charge à l'hôpital), le nombre d'anomalies visualisées à la radiographie est élevé par rapport à des patients présentant de l'asthme (AHRQ 2000). Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de faible qualité. 685 épisodes d'exacerbation aiguë de BPCO sont évalués. 16% des radiographies du thorax sont protocolées anormales. La sensibilité atteint 0,76, la spécificité 0,41, la valeur prédictive positive 0,20 et la valeur prédictive négative 0,90.

- Echographie du thorax

Une étude de qualité insuffisante (pas d'aveugle, répartition dans les groupes selon jugement clinique et non au hasard) évalue l'intérêt d'une échographie des poumons dans le diagnostic différentiel d'un œdème pulmonaire et d'une exacerbation de BPCO (AHRQ 2000).

- Spirométrie

Une spirométrie a une place centrale pour le diagnostic de la BPCO. Par contre, il y a peu de données quant à l'utilité d'une spirométrie en cas d'exacerbation aiguë de BPCO.

Trois études de cohorte prospectives de qualité insuffisante, effectuées dans le même centre, étudient différents aspects de la spirométrie (AHRQ 2000).

Une étude incluant 90 patients avec une valeur moyenne de VEMs 30,9% montre pour le traitement une corrélation faible mais statistiquement significative entre le VEMs évalué par les médecins et le VEMs mesuré par pneumotachographe. Les médecins ont tendance à surévaluer le VEMs (AHRQ 2000).

La corrélation entre VEMs et PaO<sub>2</sub> n'est pas statistiquement significative. La corrélation entre VEMs, PaCO<sub>2</sub> et pH est faible mais statistiquement significative. Une étude incluant 70 patients évalue la corrélation entre le VEMs mesuré avec un spiromètre et les gaz artériels. La population d'étude présente en phase stable une valeur basale de VEMs de 57% de la valeur prédite et de 25,7% de la valeur prédite lors de l'exacerbation (AHRQ 2000).

Une étude incluant 199 patients avec un VEMs moyen de 30,2% de la valeur prédite montre une forte corrélation ( $r=0,84$  ;  $p<0,001$ ) entre le VEMs et le DEP mesurés tout deux par spirométrie. Chez une minorité de patients, la différence absolue entre VEMs et DEP est supérieure à 10%.

#### Analyse des auteurs de l'étude originale

Les auteurs concluent que les valeurs de DEP ne peuvent remplacer celles du VEMs. Les valeurs de DEP, mesurées avec un débitmètre de poche (mini-Wright), seraient encore moins corrélées avec les valeurs de VEMs. Ce type d'appareil ne peut donc pas remplacer la mesure du VEMs. La précision est probablement meilleure chez des patients habitués à la pratique d'une débitmétrie de pointe. Pour le suivi des patients, une débitmétrie de pointe est plus utile qu'une mesure sporadique du VEMs (AHRQ 2000).

## 4.2. Antibiotiques

### • Etudes contrôlées versus placebo

Treize RCTs (Alonso 1992, Anthonisen 1987, Elmes 1957, Elmes 1965, Fear 1962, Hansen 1990, Jørgensen 1992, Manresa 1987, Nicotra 1982, Petersen 1967, Pines 1972, Pines 1968, Sachs 1995), 1 méta-analyse (Saint 1995) et deux synthèses méthodiques (AHRQ 2000, Bach 2001) évaluent l'efficacité des antibiotiques versus placebo.

Une RCT (Nouira 2001) est exclue parce qu'elle inclut uniquement des patients dépendant d'une ventilation assistée. Une deuxième (Berry 1960) est exclue en raison de l'inclusion dans le groupe antibiotique sur décision médicale et non au hasard.

Cinq études incluent un total de 628 patients traités en ambulatoire (Jørgensen 1992, Sachs 1995, Anthonisen 1987, Elmes 1957, Fear 1962), les autres 8 études concernent des patients hospitalisés.

Les 5 études en pratique ambulatoire sont en double aveugle.

- Quatre des 5 études, soit un total de 402 patients traités en ambulatoire, ne montrent pas d'efficacité statistiquement significative (symptômes, durée des symptômes, débitmétrie de pointe) des antibiotiques versus placebo (Jørgensen 1992, Sachs 1995, Elmes 1957, Fear 1962). Les antibiotiques évalués et leurs doses sont : 5 à 7 jours d'oxytétracycline 250 mg 4 fois par jour ou 500 mg 2 fois par jour ; 7 jours d'amoxicilline 750 mg 2 fois par jour ou 500 mg 3 fois par jour ; 7 jours de co-trimoxazole 160/800 mg 2 fois par jour [études 1+]. Une de ces quatre études (Sachs 1995) n'est pas reprise dans la méta-analyse (Saint 1995) parce qu'elle a été publiée après la recherche effectuée pour la méta-analyse et qu'elle n'est pas écrite en anglais.
- Une des 5 études inclut 173 patients traités en ambulatoire et présentant un total de 362 exacerbations. Elle ne montre une efficacité de l'antibiotique versus placebo que dans les exacerbations les plus sévères (Anthonisen 1987).

Anthonisen définit la sévérité des exacerbations qu'après analyse des résultats de l'étude.

Exacerbations de type 1	Tous les signes cardinaux ci-contre: →	<ul style="list-style-type: none"><li>• dyspnée accrue</li><li>• volume des crachats augmenté</li><li>• purulence des crachats accrue</li></ul>
Exacerbations de type 2	Présence de deux des symptômes décrits pour une exacerbation de type 1	
Exacerbations de type 3	Présence d'au moins 1 des 3 symptômes décrits pour une exacerbation de type 1 PLUS Au moins 1 des symptômes parmi la liste ci-contre: →	<ul style="list-style-type: none"><li>• infection des voies respiratoires supérieures &gt;5 j (mal de gorge, rhinorrhée)</li><li>• fièvre sans autre cause</li><li>• sibilances accrues</li><li>• toux accrue</li><li>• augmentation de la fréquence cardiaque ou respiratoire de 20% par rapport aux valeurs basales</li></ul>

Cette étude (Anthonisen 1987) évalue soit 10 jours de triméthoprim-sulfaméthoxazole 160/800 mg 2 fois par jour, soit 10 jours d'amoxicilline 250 mg 4 fois par jour, soit 10 jours de doxycycline 200 mg le premier jour et 100 mg par jour les jours suivants.

La méta-analyse (Saint 1995) inclut un total de 8 études parmi les 13 sus nommées, dont 4 réalisées en pratique ambulatoire. Aucune hétérogénéité significative n'est observée. Une méta-analyse particulière est réalisée pour ces études en ambulatoire, ce qui est intéressant pour notre sujet. L'ampleur de l'effet pour ce sous-groupe de patients en ambulatoire est de 0,17 (IC à 95% de 0,03 à 0,30), résultat à la limite de la pertinence clinique. Par contre, pour le sous-groupe des patients hospitalisés l'ampleur de l'effet est de 0,38 (IC à 95% de 0,13 à 0,62).

#### Analyse

Les résultats de la méta-analyse (Saint 1995) sont difficilement interprétables en raison de l'utilisation de critères différents (scores de symptômes, durée de l'exacerbation, débit de pointe) rassemblés dans la même mesure d'efficacité. Les résultats suggèrent que les patients traités en ambulatoire tirent moins de bénéfice d'un antibiotique que les patients hospitalisés. En outre, les résultats de l'étude de Sachs (1995) ne sont pas repris dans cette méta-analyse. Cette étude ne montrait pas d'efficacité significative des antibiotiques ce qui relativise les résultats d'une méta-analyse qui n'inclut pas ces derniers résultats.

Les résultats de cette méta-analyse laissent supposer que les antibiotiques améliorent légèrement la fonction respiratoire, principalement chez des patients hospitalisés. Une légère amélioration de la fonction respiratoire est surtout importante chez des patients avec une très mauvaise fonction respiratoire.

- Durée du traitement

Peu de preuves sont disponibles concernant la durée de l'antibiothérapie (Bach 2001). Une étude rétrospective montre une réponse clinique favorable chez 70% des patients traités par amoxicilline durant 6 à 10 jours (Bach 2001).

### 4.3. Bronchodilatation

- $\beta_2$ -mimétiques versus ipratropium et  $\beta_2$ -mimétiques associés avec l'ipratropium versus  $\beta_2$ -mimétiques seuls

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Mc Crory 2003) évalue l'efficacité de l'ipratropium versus  $\beta_2$ -mimétiques et l'efficacité d'une association de ces deux médicaments versus monothérapie. Neuf RCTs sont incluses. Quatre études comparent l'ipratropium versus  $\beta_2$ -mimétiques. Cinq études comparent l'efficacité de l'ipratropium associé à des  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action versus  $\beta_2$ -mimétique utilisé seul. Le critère de jugement le plus évalué est le VEMs. Les 4 études comparant les deux médicaments en monothérapie ne montrent pas de différence en termes d'efficacité entre l'ipratropium et les  $\beta_2$ -mimétiques en termes de VEMs à 90 minutes. Deux de ces études donnent également des résultats pour la PaO<sub>2</sub> : aucune différence n'est montrée. Les 5 études comparant l'association versus monothérapie ne montrent pas de différence d'efficacité entre l'association ipratropium et  $\beta_2$ -mimétique versus  $\beta_2$ -mimétique seul pour le critère VEMs après 90 minutes et après 24 heures [études 1++].

#### Analyse

Des études comparatives prospectives montrent que l'efficacité du bromure d'ipratropium et des  $\beta_2$ -mimétiques est comparable. Après atteinte d'une bronchodilatation maximale avec une classe particulière de bronchodilatateurs, il n'existe pas de preuve d'un intérêt de rajouter un médicament d'une autre classe, à court terme et à 24 heures. La plupart des études sont cependant trop petites pour pouvoir montrer un effet minimal cliniquement pertinent. En outre, les doses étudiées sont souvent inférieures à celles utilisées dans la pratique (AHRQ 2000).

- Effets indésirables

Le bromure d'ipratropium est en général associé à moins d'effets indésirables que les  $\beta_2$ -mimétiques. Il faut cependant être prudent lors de leur administration chez des patients ayant déjà présentés des problèmes de rétention urinaire. Les  $\beta_2$ -mimétiques peuvent déclencher des arythmies chez des patients à risque ; ces arythmies ne sont habituellement pas à risque vital (AHRQ 2000).

- Etudes comparant différentes doses

Une étude de qualité satisfaisante compare l'efficacité de 2,5 mg de salbutamol nébulisé toutes les 20 minutes versus la même dose nébulisée toutes les heures. Les auteurs n'observent aucune différence significative entre les deux traitements en termes de VEMs après 2 heures et de nombre

d'hospitalisations. Le nombre (non spécifié) d'effets indésirables est cependant significativement augmenté dans le groupe avec administrations plus fréquentes. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour les kaliémies mesurées (AHRQ 2000).

- Nébulisation versus administration sous-cutanée

Une étude de faible qualité, incluant une population mélangée de patients présentant une dyspnée aiguë sévère due à de l'asthme ou à une BPCO ne montre pas de différence entre les 2 formes d'administration, e.a. pour le DEP. Dans les 2 groupes, aucune intubation n'est nécessaire (AHRQ 2000).

- Théophylline et autres méthylxanthines

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Barr 2003) inclut 3 RCTs publiées et un résumé d'une RCT, pour un total de 169 patients. Les méthylxanthines sont comparées au placebo spécifiquement chez des patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO. Aucun avantage n'est montré en faveur des méthylxanthines en termes de VEMs et de scores symptomatiques. Les méthylxanthines provoquent plus d'effets indésirables, notamment des nausées et des vomissements.

*Analyse*

*Les résultats de cette synthèse présentent plusieurs limites. Seules 3 RCTs et un résumé sont inclus. Les études incluent de petits nombres de patients (n=50, 52, 39). L'âge moyen des patients est bas, c'est-à-dire de 65 ans. Un nombre limité de critères est mesuré (NICE 2004).*

#### 4.4. Glucocorticoïdes systémiques

- Etudes contrôlées versus placebo (AHRQ 2000)

Six RCTs en double aveugle contrôlées versus placebo, incluant des patients avec exacerbation aiguë de BPCO et principalement hospitalisés, apportent une forte preuve de l'intérêt d'un traitement par glucocorticoïdes systémiques (méthylprednisolone IV 0,5 mg/kg toutes les 6 heures, hydrocortisone 100 mg IV en 15 min, prednisolone 30 mg PO 1 fois par jour pendant 14 jours, méthylprednisolone IV 100 mg en 30 min, prednisone PO 60 mg par jour avec diminution sur 9 jours). Le risque d'échec du traitement (nécessité d'augmenter le traitement, décès, intubation, rechute) est réduit d'environ 10% et le VEMs est amélioré d'un maximum de 0,12 litre durant les premières heures ou jours du traitement. La dose administrée le premier jour varie d'un équivalent de 20 mg à 500 mg de méthylprednisolone IV ou PO [études 1++].

- Synthèses méthodiques et méta-analyses d'études contrôlées versus placebo

Une synthèse méthodique (Singh 2002) de 8 RCTs en double aveugle contrôlées versus placebo montre que des glucocorticoïdes systémiques apportent une amélioration significative du VEMs (>20%). Deux études montrent une amélioration de critères cliniquement pertinents (décès, intubation, augmentation du traitement, durée d'hospitalisation, rechute).

Une étude publiée et 2 résumés ne montrent pas d'amélioration significative des paramètres spirométriques après l'administration de glucocorticoïdes systémiques. Ces deux résumés ne sont pas repris dans la discussion séparée des différentes RCTs ci-dessus.

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Wood-Baker 2005) incluant 10 RCTs montre que les glucocorticoïdes systémiques améliorent le VEMs jusqu'à 72 heures après l'administration versus placebo (DMP 140 ml ; IC à 95% 80-200 ml). Après 72 heures plus aucun bénéfice comparatif n'est observé. Pour le critère échec de traitement durant les 30 premiers jours, le résultat est statistiquement significatif en faveur des glucocorticoïdes systémiques (NST 9 ; IC à 95% 6-14). La mortalité n'est pas différente entre les 2 groupes [études 1++].

- Effets indésirables mentionnés dans les études

La survenue d'hyperglycémie nécessitant un traitement est moindre en cas de traitement glucocorticoïde court plutôt que de traitement long (4% vs 15%; p=0,002). Deux tiers des patients qui nécessitent un traitement pour cette hyperglycémie sont des diabétiques connus. L'hyperglycémie ne se produit presque exclusivement que dans les premiers 30 jours d'un tel traitement (NICE 2004).

En deuxième lieu, davantage d'infections sévères comme une pneumonie sont observées en cas de traitement long. Cette augmentation n'est cependant pas significative. La synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Wood-Baker 2005) montre un effet indésirable pour 6 patients traités (IC à 95% 4-10). L'OR pour l'hyperglycémie est de 5,48 (IC à 95% 1,58-18,96).

- Etudes comparant différentes durées d'administration

Une étude ne montre pas de différence pour des critères cliniques (augmentation du traitement, décès, intubation) entre un traitement de 12 jours et un traitement de 8 semaines par glucocorticoïdes (prednisone après diminution de la méthylprednisolone 125 mg IV toutes les 6 heures pendant les premières 72 heures).

*Analyse*

*Des incertitudes subsistent quant à la dose exacte et à la durée d'un traitement avec des glucocorticoïdes systémiques. De plus petites études suggèrent que des doses plus faibles et une durée de traitement plus courte sont efficaces (NICE 2004).*

#### 4.5. Mucolytiques en cas d'exacerbations

Six études, dont 2 de qualité insuffisante, incluant un total de 198 patients ne montrent pas de modification statistiquement significative du VEMs. Une étude de qualité satisfaisante et une autre étude de qualité non satisfaisante montrent cependant une diminution de la viscosité des crachats (AHRQ 2000).

#### 4.6. Prévention des exacerbations

- Arrêt du tabagisme en cas de BPCO

Pour cet arrêt, nous référons aux RBPs de la SSMG et de la WVVH (ref. 36 et 37, page 15).

- Anticholinergique à courte durée d'action ou  $\beta_2$ -mimétique inhalé

De récentes méta-analyses montrent que les anticholinergiques à courte durée d'action diminuent le nombre d'exacerbations et la mortalité respiratoire versus  $\beta_2$ -mimétique. L'association d'un anticholinergique à courte durée d'action et d'un  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action offre un faible avantage versus  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action utilisé seul (Appleton 2006) [études 1++].

- $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action en inhalations

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Appleton, Poole 2006) conclut qu'un traitement avec des  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action n'apporte qu'une augmentation minimale du VEMs. L'efficacité sur la qualité de vie et la symptomatologie est également négligeable en considérant l'ensemble des études. Pour l'utilité des  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action en cas de BPCO, l'efficacité du salmétérol a été évaluée et publiée comme celle du formotérol. Les deux médicaments améliorent de manière similaire le VEMs, la qualité de vie et la fréquence des exacerbations versus placebo. Aucune étude n'a évalué l'efficacité de ces médicaments sur la détérioration continue (annuelle) de la fonction respiratoire. Malgré l'usage très important des  $\beta_2$ -mimétiques en cas de BPCO, il n'y a aucune preuve qu'ils apportent un bénéfice à long terme versus  $\beta_2$ -mimétiques à court durée d'action ou versus anticholinergiques [études 1++].

- Anticholinergique inhalé à longue durée d'action : le tiotropium

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Barr 2005) permet une méta-analyse de 9 RCTs (6.584 patients) : le tiotropium diminue le nombre d'exacerbations et le nombre d'hospitalisations versus placebo et ipratropium chez des patients présentant une BPCO moyennement sévère. Il faut traiter 14 (IC à 95% de 11 à 22) patients durant 1 an avec du tiotropium pour éviter une exacerbation et en traiter 30 (IC à 95% de 22 à 61) pour éviter une hospitalisation. Aucune différence n'est observée versus  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action. Une seule étude compare tiotropium et ipratropium [études 1++].

- Vaccination contre l'influenza

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration avec méta-analyse de 9 RCTs (Poole 2000) évalue l'efficacité d'une vaccination contre l'influenza versus placebo. Quatre études évaluent cette efficacité spécifiquement chez des patients BPCO. Les autres cinq études en étudient l'efficacité chez des personnes âgées et chez des patients à haut risque dont, entre autre, des patients avec des maladies respiratoires chroniques. Un vaccin contre l'influenza diminue significativement le nombre d'exacerbations après 3 semaines, par individu, ainsi que le nombre de patients avec une exacerbation tardive [études 1++].

- Vaccination contre le pneumocoque

La preuve ultime d'une efficacité préventive de la vaccination antipneumococcique avec un vaccin 23 valent polysaccharidique est pratiquement impossible à montrer dans une étude randomisée contrôlée. Les données sont insuffisantes pour conclure à un effet protecteur additionnel possible par rapport au vaccin contre l'influenza en termes d'exacerbations ou d'infections invasives chez des patients présentant une BPCO et âgés de plus ou de moins de 65 ans. Il n'existe actuellement pas de RCT, spécifiquement chez des patients présentant une BPCO, montrant qu'un vaccin antipneumococcique diminue le nombre d'exacerbations.

- Mucolytiques et prévention des exacerbations

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration (Poole 2001) inclut 23 RCTs évaluant l'efficacité des mucolytiques en cas de bronchite chronique et de BPCO. Cette synthèse comporte plusieurs limites méthodologiques. Vingt-deux des études sont en double-aveugle. Dans la moitié des études, la N-acétylcystéine est utilisée à des dosages fort variables : de 400 à 1200 mg, généralement 600 mg.

Il faut traiter 6 patients durant 2 mois avec des mucolytiques pour prévenir 1 exacerbation. Le nombre de jours de maladie diminue de 0,56 (IC à 95%BI de -0,77 à -0,35) jours par mois par patient. Aucune différence n'est observée pour la fonction pulmonaire ni pour les effets indésirables.

Une étude réalisée après cette méta-analyse (Decramer 2005), incluant 523 patients traités durant 3 ans par 600 mg d'acétylcystéine par jour, montre des résultats contradictoires par rapport à la méta-analyse susmentionnée. L'acétylcystéine ne se révèle, dans cette étude, pas efficace en prévention de la dégradation de la fonction pulmonaire ni pour la prévention des exacerbations chez des patients présentant une BPCO [études 1++].

## REFERENCES DES ETUDES ET SYNTHESES INCLUES

AHRQ rapport. Rapport basé sur une recherche systématique dans la littérature jusqu'à juin 1999 ([www.ahrq.gov/clinic/copdsum.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/copdsum.htm)). Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Evidence report/technology assessment: Number 19. AHRQ Publication No. 00-E020, September 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville.

Alonso 1992

Alonso Martinez JL, Rubio Obanos MT, Samperiz Legarra AL, et al. Antibiotic treatment for acute episodes of chronic obstructive pulmonary disease. *An Medicina Interna* 1992;9:377-80.

Anthonisen 1987

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.

Appleton 2006

Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropiumbromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.

Appleton, Poole 2006

Appleton S, Poole P, Smith B et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.

Bach 2001

Bach PB, Brown C, Gelfand SE, Mc Crory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.

Barr 2003

Barr RG, Rowe BH, Camargo JR. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2. Update 2005, Issue 4.

Barr 2005

Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.

Decramer 2005

Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PN, 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.

Elmes 1957

Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1957;2:1272-5.

Elmes 1965

Elmes PC, King TK, Langlands JH, et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1965;2:904-8.

Fear 1962

Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimens in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962;56:153-62.

Hansen 1990

Hansen M, Evald T, Balslov S, et al. A randomised double-blind trial between amoxicillin and placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Resp J* 1990;3(suppl 10):89.

Jørgensen 1992

Jørgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:7-11.

Mc Crory 2003

Mc Crory DC, Brown CD. Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 1.

Manresa 1987

Manresa F, Blavia R, Martin R, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 1987;2:394-5.

Nicotra 1982

Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97:18-21.

Petersen 1967

Petersen ES, Esmann V, Høncke P, et al. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967;182:293-305.

Pines 1968

Pines A, Raafat H, Plucinski K, et al. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *BMJ* 1968;2:735-8.

Pines 1972

Pines A, Raafat H, Greenfield JS, et al. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972;66:107-15.

Poole 2000

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 4.

Poole 2001

Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-4.

Sachs 1995

Sachs AP, Koëter GH, Groenier KH, et al. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.

Saint 1995

Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.

Wood-Baker 2005

Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.

---

## REFERENCES DES ETUDES ET SYNTHESSES EXCLUES

Berry 1960

Berry DG, Fry J, Hindley CP, et al. Exacerbations of chronic bronchitis: treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960;1:137-9.

Nouira 2001

Nouira S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020-5.

## Table des matières

---

● <b>Introduction</b>	1
Objectifs	1
Contexte	1
Définitions	2
BPCO	2
Classification du VEMs selon les guidelines GOLD	2
Exacerbation aiguë de BPCO	2
Epidémiologie	2
BPCO	2
Exacerbations aiguës de BPCO	3
● <b>Diagnostic et évaluation de la sévérité</b>	4
Anamnèse	4
Examen clinique	4
Examens techniques	4
Evaluation de la sévérité	5
● <b>Diagnostic différentiel</b>	5
● <b>Stratégie</b>	6
Traitement d'une exacerbation aiguë non sévère	6
Traitement d'une exacerbation sévère	8
● <b>Quand référer ?</b>	9
● <b>Prévention des exacerbations</b>	10
● <b>Conditions de mise en application</b>	12
● <b>Research agenda</b>	12
<hr/>	
Notes et références	13
Résumé schématique	16
Annexe : Revue de la littérature	18



service public fédéral  
**SANTÉ PUBLIQUE,  
SÉCURITÉ DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE  
ET ENVIRONNEMENT**