Hôpitaux Universitaires Genève

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

UpDates de Médecine interne générale

Vifor Pharma

MSD

mundipharma

Unilabs

Hôpitaux Universitaires Genève

AGENDA 2016
UPDATES DE MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

SALLE OPÉRA – HUG

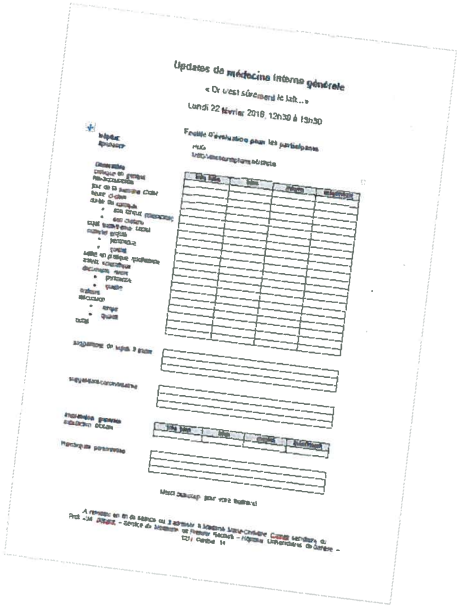
PROGRAMME SYMPOSIUM
12H00 BUFFET
12H30 SYMPOSIUM
13H30 CAFÉ

- ~~**Update 1 - 22 février 2016**~~
- ~~**Update 2 - 25 avril 2016**~~
- ~~**Update 3 - 27 juin 2016**~~
- ~~**Update 4 - 12 septembre 2016**~~
- **Update 5 - 10 octobre 2016**
- **Update 6 - 7 novembre 2016**

NB: LE SYMPOSIUM DU 14 MARS 2016 N'AURA PAS LIEU

Hôpitaux Universitaires Genève

Pour toujours mieux répondre à vos attentes, nous vous remercions de bien vouloir prendre le temps de remplir ce formulaire d'évaluation.


Updates de médecine interne générale

« Dr vrai sûrement le lab... »

Lundi 22 février 2016, 12h30 à 13h30

Feuille d'évaluation pour les participants

HUG

Hôpitaux Universitaires Genève

BPCO
Update 3

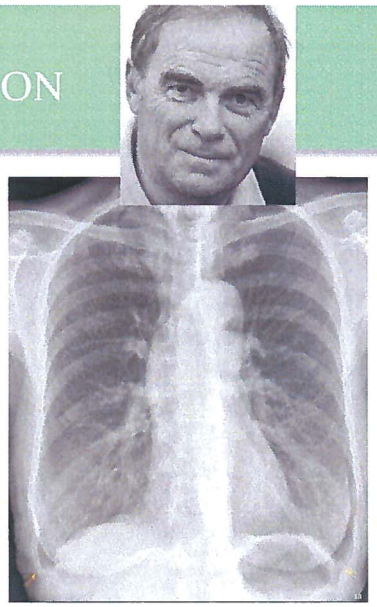
Animateur
Dr Jérôme Stirnemann

Expert
Dr. Pietro Gianella
Service de Pneumologie
Hôpitaux Universitaires de Genève
pietro.gianella@hcuge.ch

Hôpitaux Universitaires Genève

10.10.2016

PREMIERE CONSULTATION

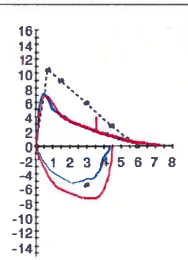


- Homme, 53 ans
- Dyspnée d'effort et toux
- Sat en O2 91% et murmure vésiculaire lointain
- Rx thorax: thorax distendu avec un aplatissement des coupoles diaphragmatiques et un petit cœur "en goutte"

Hôpitaux Universitaires Genève

SPIROMETRIE

	Avant BD			Après BD		
	Pred	Actuel	%Pred	Actuel	%Pred	%Chng
–DEBITS ––						
CVF (L)	5.92	7.26	122	7.28	123	+0
VEMS (L)	4.86	3.55	72	3.54	72	+0
VEMS/CVF (%)	81	49	60	49	59	+0
VEMS/CVL (%)	0	48				
DEM25-75% (L/sec)	5.03	1.61	31	1.61	31	+0
DEP (L/sec)	10.59	7.16	67	6.93	65	-3
CODES FVL		ER1R2		ER1R2		

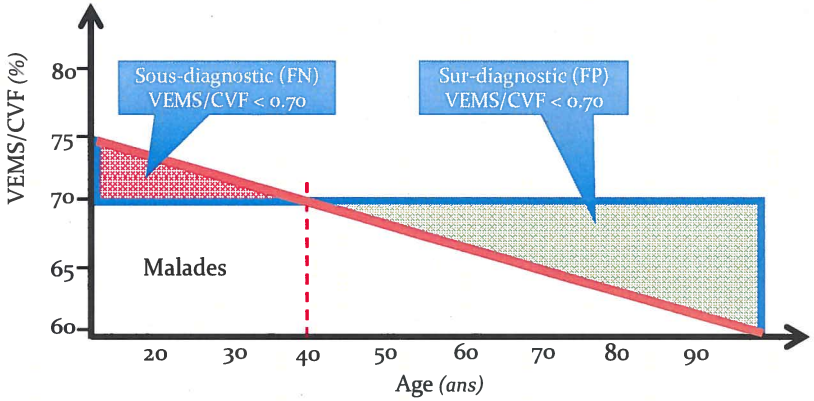


- Syndrome obstructif de degré modéré non réversible après bronchodilatation
  - **Réversibilité complète**: gain de 200 ml et 12% du VEMS ou de la CVF et correction du syndrome obstructif
  - **Reversibilité partielle**: gain de 200 ml et 12% du VEMS ou de la CVF mais persistance d'un syndrome obstructif

Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (**GOLD**) **2016**

SYNDROME OBSTRUCTIF
VEMS/CVF < 0.70 ou VEMS/CVF < 88% de la norme
(Lower Limit of Normal)



Hôpitaux Universitaires Genève

I Cerveri, et al.
Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes.
Thorax 2008

EVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DU SYNDROME OBSTRUCTIF

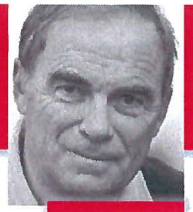
Classification spirométrique	Sévérité	VEMS post bronchodilatation
GOLD I	Légère	VEMS ≥ 80%
GOLD II	Modérée	VEMS < 80% et ≥ 50%
GOLD III	Sévère	VEMS <50% et ≥ 30%
GOLD IV	Très sévère	VEMS < 30%

Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (**GOLD**) **2016**

ANAMNÈSE

- Homme 53ans; toux/dyspnée; syndrome obstrucitif



40 UPA

- Tabagisme actif (UPA) / passif, cigare, cannabis, ...
- Exposition professionnelle[1] (fumée, produits chimiques)
- Infections respiratoires fréquentes[1]
- Histoire d'asthme (clinique ou antécédents)

Hôpitaux Universitaires Genève

Bridevaux PO, et al.
Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland.
ERJ 2010

DIAGNOSTIC DE BPCO

Symptômes respiratoires *(≥ 1)*
- Dyspnée persistante, progressive et aggravée par l'effort
- Toux chronique (parfois intermittente et pas forcement productive)
- Expectoration chronique

Histoire d'exposition
- Tabac
- Exposition professionnelle
- Exposition environnementale

Fonctions pulmonaires: syndrome obstructif post bronchodilatation
- *400 ug SABA ou 160 ug SAMA ou combinaison*
- VEMS/CVF < 0.70 ou **VEMS/CVF < 88% de la norme**

Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease **(GOLD) 2016**

DÉFINITION ET ÉVALUATION

Hôpitaux Universitaires Genève

DÉFINITION

- Maladie respiratoire **traitable** et que l'on peut **prévenir** avec des conséquences **extra pulmonaires** qui participent à la sévérité de l'affection.
- La composante pulmonaire est caractérisée par une **limitation de débit non totalement réversible**. La limitation de débit est progressive et associée à une réponse inflammatoire du poumon à une agression externe.
- Les **exacerbations** et les **co-morbidités contribuent** à la **sévérité de la maladie**.

Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease **(GOLD) 2016**

BPCO: PRÉVALENCE STADE 2-4 EN SUISSE

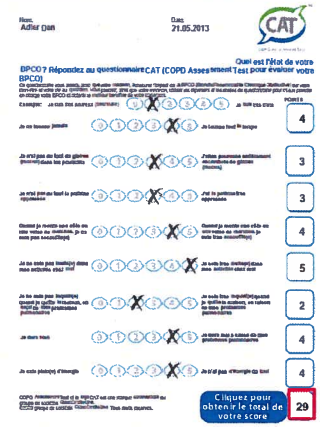
	Hommes	Femmes
Adultes de 30 à 73 ans	6.1%	4.0 %
Age 30-39	3.2 %	1.9 %
Age 40-49	3.2 %	4.0 %
Age 50-59	6.1 %	4.7 %
Age 60-69	8.9 %	5.0 %
Age 70+	15.0 %	2.4 %

Hôpitaux Universitaires Genève

Bridevaux PO, et al.
Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland.
ERJ 2010

COPD ASSESSMENT TEST (CAT™)

- ❑ 21 questions posées à 1'503 patients
- ❑ Analyse systématique des meilleures questions discriminantes
- ❑ 8 questions discriminantes qui reflètent le mieux l'état de santé respiratoire du patient, chacune scorée de 0 à 5



Hôpitaux Universitaires Genève

P.W. Jones, et al.
Development and first validation of the COPD Assessment Test.
ERJ 2009

Modified Medical Research Council (mMRC)

Questionnaire for Assessing the Severity of Breathlessness

Gêné seulement pour un effort intense *(> 2 étages)*	0
Essoufflé pour une marche rapide à plat ou en légère côte	1
Marche plus lentement que des personnes du même âge ou obligé de s'arrêter en raison de la dyspnée	2
Périmètre de marche inférieure à une centaine de mètres et obligation de s'arrêter après quelques minutes	3
Est trop essoufflé pour sortir de chez lui ou est essoufflé en s'habillant ou se déshabillant	4

Hôpitaux Universitaires Genève

J C Bestall, et al.
Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Thorax 1999

EXACERBATIONS

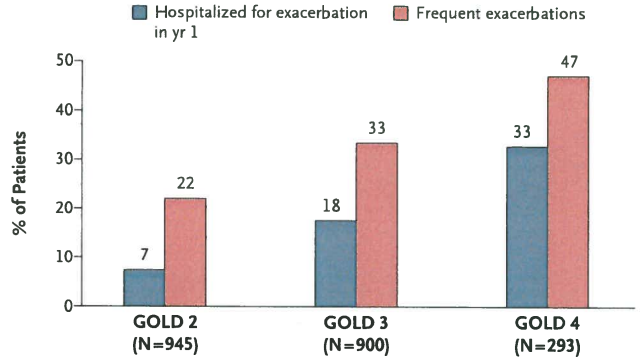
- ❑ *Définition*: augmentation des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes
  - ↑ toux en fréquence et sévérité
  - ↑ expectorations
  - ↑ dyspnée
    - ➢ Changement de traitement (modéré) / hospitalisation (sévère)
- ❑ Evaluation du risque selon GOLD
  - Le risque d'exacerbation dépend de la sévérité de l'obstruction (VEMS < 50% de la valeur prédite)
  - Le risque d'exacerbation dépend du nombre d'exacerbations l'année précédente

Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (**GOLD**) 2016

SÉVÉRITÉ DE LA BPCO ET RISQUE D'EXACERBATION

Evaluation of COPD Longitudinally *(3 years)* to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)



Frequent exacerbation: ≥2 /an (nécessité d'antibiotiques ou stéroïdes po)

Hôpitaux Universitaires Genève

Hurst JR, et al.
Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease.
NEJM 2010

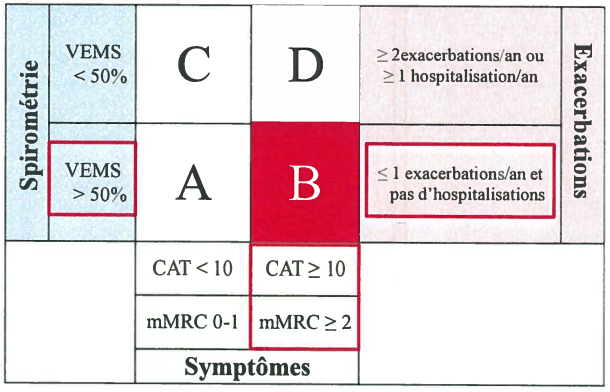
IMPORTANCE DES EXACERBATION

- ❑ ↓ de la Qualité de vie [1]
  - Mesurée par SGRQ (-5.2 points en moyenne chez les exacerbateurs fréquents (>2) par rapport aux patients avec exacerbation unique)
- ❑ ↓ de la capacité d'effort *(TdM 6min)* [2]
  - - 74 m à deux ans chez les exacerbateurs par rapport à un groupe contrôle
- ❑ ↓ plus rapide du VEMS [3]
  - *37% plus rapide en cas 1 excaerbations/an (par rapport à aucune)*
  - *65 % plus rapide en cas 2 excaerbations/an (par rapport à aucune)*

Hôpitaux Universitaires Genève

1. Spencer S, et al. *Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis.* Thorax 2003
2. Cote CG, et al. *Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes.* Chest 2007
3. Calverley PM, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD.* NEJM 2007

CLASSIFICATION « ABCD »



Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011-2016

PRISE EN CHARGE ?

- ❑ Homme, 55 ans
- ❑ BPCO GOLD B *sur tabagisme actif (40 UPA)*
  - *VEMS 70%*
  - *non exacerbateur*
  - *symptomatique CAT > 10 et mMRC 2)*
- ❑ Sat en O2 91%

Hôpitaux Universitaires Genève

ARRÊT DU TABAC

Hôpitaux Universitaires Genève

Quelque chiffre...

- ❑ Suisse 2012: 61% des fumeurs envisageaient de cesser de fumer (50% d'entre eux dans les 6 mois et 20% dans les 30 jours)[1]
- ❑ Taux de succès à un an d'une tentative spontanée est de 3-5%[2,3]
- ❑ Intervention de courte durée augmente l'effet de +2%
- ❑ Intervention de longue durée et/ou plusierus consultation +5%
- ❑ Substitution nicotinique +7%
- ❑ Varénicline +13%

agoniste R acetylcholinergique α4β2 nicotinique

Hôpitaux Universitaires Genève

1. OFSP 2013
2. Hughes JR, et al. *Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers.* Addiction 2004
3. Stead LF, et al. *Physician advice for smoking cessation.* Cochrane 2008

VARENICLINE *(Champix®)*

RCT 446 patients (sans antécédents psychiatriques) abstinence au tabac après 6 mois:
❑ Varenicline+patch de nicotinique permettent une abstinence au tabac de 49%

	Psychiatric cohort* (n=4074)			
	Varenicline (n=1026)	Bupropion (n=1017)	Nicotine patch (n=1016)	Placebo (n=1015)
Psychiatric characteristics				
Primary diagnosis, SCID				
Unipolar and bipolar mood disorders	731 (71%)	716 (70%)	713 (70%)	722 (71%)
Anxiety disorders	193 (19%)	200 (20%)	195 (19%)	194 (19%)
Psychotic disorders	95 (9%)	96 (9%)	99 (10%)	96 (9%)
Personality disorders	7 (1%)	5 (<1%)	9 (1%)	3 (<1%)
Decompensation neuropsychiatrique	6.5%	6.7%	5.2%	4.9%

Hôpitaux Universitaires Genève

Koegelenberg CF, et al. *Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial.* JAMA 2014

RM Anthenelli, et al. *Neuropsychiatric safety and effi cacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES).* Lancet 2016

Five Major Steps to Intervention (The "5 A's")

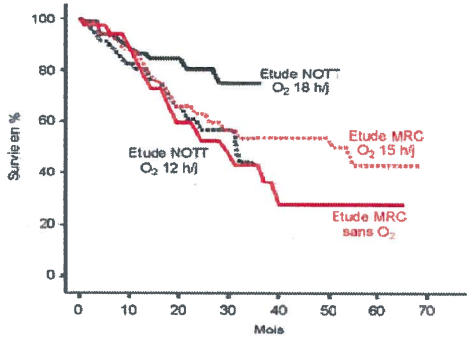
Ask « Etes-vous fumeur ?»		
Assess « Désirez-vous arrêter de fumer ? »		
Advice Recommander clairement d'arrêter de fumer		
Motivé	**Ambivalent**	**Non motivé**
Assist - Traitement pharmacologique	***Assist*** - Entretient motivationnel	***Assist*** - Susciter une remise en question
Arrange a follow up		

Hôpitaux Universitaires Genève

OXYGÉNOTHÉRAPIE

Hôpitaux Universitaires Genève

- **MRC**: 87 patients BPCO avec PaO_2 entre 5.3 – 8 kPa, 50% étaient tabagiques randominsés O2 2l/min vs pas d'O2. ⇩ **mortalité (45% vs 67%, p 0,05)**
- **NOTT**: 203 patients BPCO avec PaO2 < 7,3 kPa ou une PaO2 < 8 kPa et une anamnèse d'OMI ou des ondes p pulmonaires à l'ECG ou un hématocrite > 55% randomisés O2 > 18 h/j ou nocturne (12 h/j) ⇩ **mortalité (22% vs 40%, p 0,01)**.



Hôpitaux Universitaires Genève

Report of the Medical Research Council Working Party. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema.* Lancet 1981

Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease : A clinical trial.* Ann Intern Med 1980

PRESCRITPION D'UNE OXYGENOTHERAPIE

Etape 1 Traiter les comorbidités	Chercher et traiter : – insuffisance cardiaque – syndrome d'apnées obstructives du sommeil – syndrome d'hypoventilation/ obésité Optimiser le traitement de la BPCO
Etape 2 Confirmer l'hypoxémie	$PaO_2 \leq 7{,}3$ kPa ou PaO_2 7,4-7,9 kPa + – antécédent d'OMI – HTAP (ondes p pulmonaires) – Hématocrite > 55%
Etape 3 Prescrire l'oxygène	Débit : – débit nécessaire pour : • $PaO_2 \geq 8{,}0$ kPa ou SpO_2 >90% (ATS, ERS) • $PaO_2 \geq 8{,}7$ kPa (SSP) – si $PaCO_2$ >6 kPa, titrer pour ↑ pCO_2 <1 kPa – titrer pour exercice ± nuit (év. ↑ 1L/min) Durée/24 h : minimum 15 h/jour (incluant la nuit)
	Source d'oxygène : choix principalement selon la mobilité (tableau 3)
Etape 4 Confirmer la nécessité	Gazométrie à l'air ambiant à 3 mois du début de l'oxygénothérapie

Hôpitaux Universitaires Genève

G. Gex et J.-P. Janssens.
Oxygénothérapie à domicile
Rev Med Suisse 2007

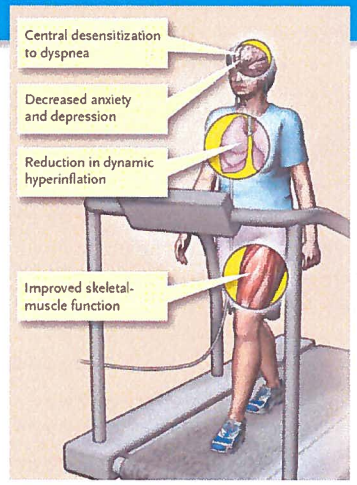
RÉHABILITATION

0.16 litres/100km

Hôpitaux Universitaires Genève

RÉHABILITATION

- ❑ **réentrainement** à l'effort
- ❑ conseils **nutritionnels**
- ❑ **enseignement** thérapeutique
- ❑ aide au **sevrage tabagique**
- ❑ prise en charge des **comorbidités**



Hôpitaux Universitaires Genève

R Casaburi
Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease.
NEJM 2009

RÉHABILITATION

Indication: **stade B – C - D**

Bénéfice démontré dans plusieurs RCT

- ❑ Diminution de la **dyspnée**
- ❑ Amélioration de la **capacité d'effort**
- ❑ Amélioration de la **QoL**
- ❑ Diminution des **exacerbations** (et hospitalisations): NNT 4!
- ❑ Réduit l'anxiété et la dépression associées à la BPCO

Hôpitaux Universitaires Genève

Puhan MA, et al.
Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane collaboration 2011

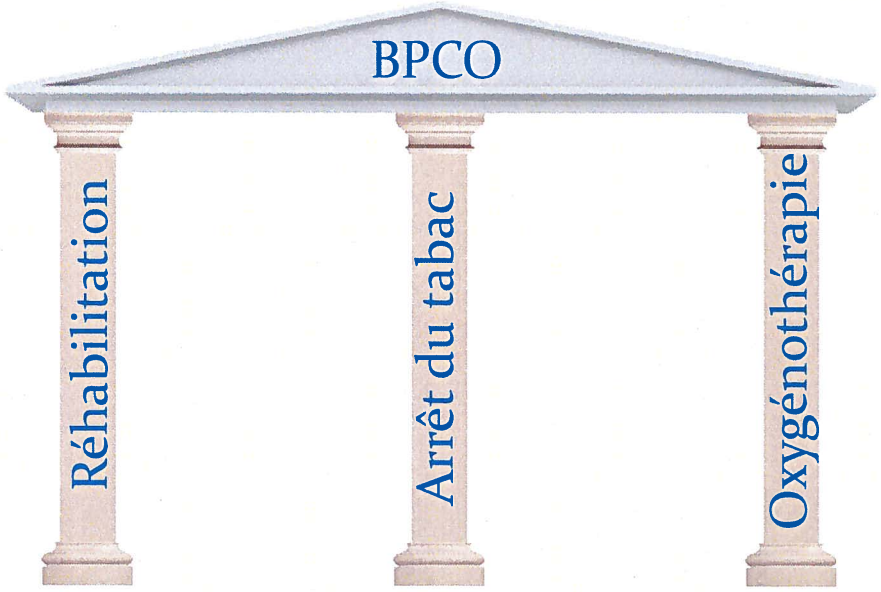
RÉHABILITATION AMBULATOIRE HUG

- ❑ A partir du 1er mai 2016
- ❑ 3x/semaine
- ❑ Prise en charge multidisciplinaire:
  - ➢ Physiothérapie
  - ➢ Nutritionnelle
  - ➢ Enseignement thérapeutique

LIBERTÉ ET PATRIE

Réhabilitation stationnaire 3 semaines (GHOL – Rolle)

Hôpitaux Universitaires Genève



Hôpitaux Universitaires Genève

AZITHROMYCINE ET ROFLUMILAST

Hôpitaux Universitaires Genève

AZITHROMYCINE

macrolide

RCT avec comme **Critère principal d'évaluation** le taux d'exacerbations à 1 an (apparition ou augmentation de plus d'un symptôme (toux, expectoration, sifflements, dyspnée, serrement thoracique) ≥3 jours et ATB ou CS systémique

Inclusion

- ❑ ≥ 40 ans et BPCO modéré à sévère (VEMS < 80%)
- ❑ Oxygène au long cours ou CS po ou Admission aux CAU ou hospitalisation; année précédente

Exclusion

- ❑ Asthme
- ❑ FC repos > 100/bpm, QTc > 450 ms, utilisation de médicaments prolongeant le QT
- ❑ Diminution de l'acuité auditive

Méthode

- ❑ Placebo vs Azithromycine (2500 mg/j)

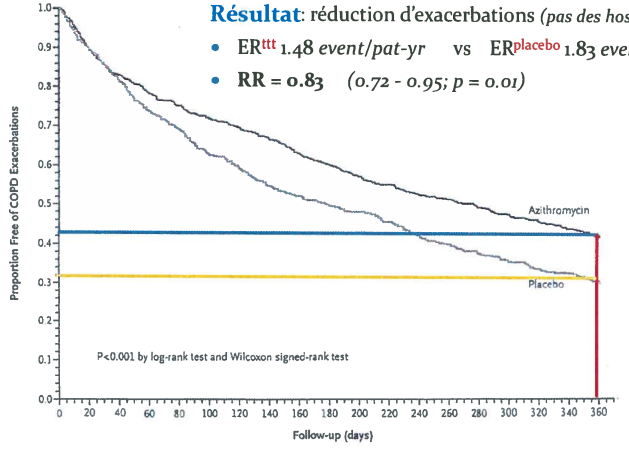
Hôpitaux Universitaires Genève

Albert RK, et al.
Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD.
NEJM 2011

AZITHROMYCINE

Résultat: réduction d'exacerbations *(pas des hospitalisations...)*

- ER^{ttt} 1.48 *event/pat-yr* vs $ER^{placebo}$ 1.83 *event/pat-yr*
- **RR = 0.83** *(0.72 - 0.95; p = 0.01)*



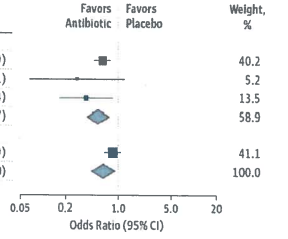
Hôpitaux Universitaires Genève

Albert RK, et al.
Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD.
NEJM 2011

MACROLIDES ET EXACERBATIONS BPCO

Figure. Association of Prophylactic Antibiotic Therapy With the Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

Study or Subgroup	Antibiotic Therapy: Exacerbations, No.	Antibiotic Therapy: Total No. of Participants	Placebo: Exacerbations, No.	Placebo: Total No. of Participants	Odds Ratio (95% CI)	Weight, %
Continuous antibiotics						
Albert, 2011	317	558	380	559	0.62 (0.49-0.79)	40.2
He, 2010	9	18	14	18	0.29 (0.07-1.21)	5.2
Seemungal, 2008	28	53	42	56	0.37 (0.17-0.84)	13.5
Subtotal	354	629	436	633	0.55 (0.39-0.77)	58.9
Pulsed antibiotics						
Sethi, 2010	269	569	295	580	0.87 (0.69-1.09)	41.1
Total	623	1198	731	1213	0.64 (0.45-0.90)	100.0



✓Diminution des exacerbations et augmentation de la qualité de vie (sans atteindre MCID)
✓Cave: hypoacousies, Qt long, développement de R

Hôpitaux Universitaires Genève

Herath SC, et al.
Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease.
JAMA 2014

AZITHROMYCINE

Table 1. Proposed Criteria for Selecting Patients with COPD for Long-Term Azithromycin Prophylaxis.

History of COPD with ≥2 acute exacerbations in the previous year
Compliance with current drug regimen and proper use of inhaler
Pulse <100 beats per minute
Corrected QT interval of <450 msec on electrocardiography
Aminotransferase levels <3 times the upper limit of normal range
No use of drugs known to cause QT prolongation
No decrement in hearing on formal audiography
No allergy to macrolides
Sputum culture negative for mycobacteria
No high baseline risk of cardiovascular disease

Utilisation restreinte:
- ❑ Effet moins spectaculaire que dans les autres indications (bronchiectasies)
- ❑ Sélection des patients

Hôpitaux Universitaires Genève

Wenzel RP, et al.
Antibiotic prevention of acute exacerbations of COPD
NEJM 2012

ROFLUMILAST *(Daxas®)*

inhibiteur oral de la phosphodiestérase 4

Metanalyse Cochrane 2011: 23 RCT (roflumilast n=9211 patients, cilomilast n= 6457)

Exacerbations
- ❑ OR = 0,78 (0,72-0,85)
- ❑ *caveat*: effet non démontré sur exacerbation sévère

Effet anti-inflammatoire avec effet bronchodilatateur marginal
- ❑ VEMS: + 45 ml (39-52 ml)
- ❑ CVF: + 82 ml (66-99 ml)

Effets secondaires
- ❑ Perte de poids OR = 4,62 (roflumilast)
- ❑ Vomissements OR = 4,01
- ❑ Diarrhées OR = 2,81

Traitement à évaluer en complément de LABA/LAMA/LABA+ CSI/LAMA+CSI et exacerbateurs

Hôpitaux Universitaires Genève

Chong J, et al.
Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease.
Cochrane Database Syst Rev. 2011

ROFLUMILAST *(Daxas®)*

ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2016 — EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY — LONDON, united kingdom, 3-7 september

inhibiteur oral de la phosphodiestérase 4

2 RCT avec comme **Critère principal d'évaluation** le taux d'exacerbations

Inclusion
- ❑ ≥ 40 ans et ≥ 20 UPA
- ❑ BPCO sévère (VEMS < 50%) et ≥ 2 exacerbations par année

Méthode
- ❑ Placebo vs Roflumilast (500 µg/j) comme traitement d'appoint de CSI+LABA ± LAMA

Résultat

REACT 2015 *(n = 1945)*
- ✓ Réduction des exacerbations dans le groupe Roflumilast (- 14%) ± significative selon méthode statistique
- ✓ Taux d'exacerbations inférieures à ce qui avait été prévu

RESPOND 2016 *(n = 2354)*
- ✓ Réduction des exacerbations modeste dans le groupe Roflumilast (- 8.5%) et non significative

Effet secondaires: 10% diarrhées mais pas plus de pneumonies augmentation

Hôpitaux Universitaires Genève

Martinez FJ, et al. *Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe COPD uncontrolled by combination therapy (REACT).* Lancet 2015
Martinez FJ, et al. *Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-lcting β2-lgonist on COPD exacerbations (RE(2)SPOND).* AJRCCM 2016

EN CONCLUSION GOLD PROPOSE...

Groupe	Premier choix	Alternative
A	• SABA • SAMA	• LABA • LAMA • SABA+SAMA
B	• LABA • LAMA	• LABA+LAMA
C	• LABA+CSI* • LAMA	• LABA+LAMA* • LABA+PD4i • LAMA+PD4i
D	• LABA+CSI* • LAMA+CSI* • LABA+LAMA+CSI*	• LABA/LAMA* • LABA+ CSI*+PD4i • LAMA+ CSI*+PD4i

Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease **(GOLD) 2016**

DEUXIEME CONSULTATION

- ❑ Diminué la consommation tabagique (10 cig/j)
- ❑ Il est en réhabilitation ambulatoire 3x/semaines
- ❑ **Une exacerbation qui a nécessité 5 jours de cortisone 40 mg/j** [1]

Hôpitaux Universitaires Genève

1. J.D. Leuppi, et al.
Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of COPD.
The REDUCE RCT. JAMA 2013

PRISE EN CHARGE ?

- ❑ Homme, 56 ans
- ❑ BPCO GOLD B
- ❑ 1 exacerbation/an

Hôpitaux Universitaires Genève

VACCINATIONS

Hôpitaux Universitaires Genève

Grippe

Pneumocoque (*Prevenar®13*; ~~*Pneumovax® 23*~~)

- ❑ BPCO et > 65 ans
- ❑ BPCO avec VEMS < 50%
- ❑ Comorbidités significatives (maladies cardiaques,...)
- ❑ *Vaccination recommandée complémentaire (enfants)*

Hôpitaux Universitaires Genève

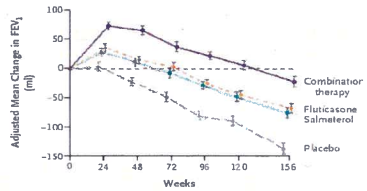
Office fédéral de la santé publique
Plan de vaccination suisse 2016

BRONCHODILATATEURS ET CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS

Hôpitaux Universitaires Genève

TORCH 2007

- **Inclusion** *(n = 6112 et suivi 3 ans)*: BPCO tabagique (≥ 10 UPA) avec VEMS < 60% non reversible
- **Question**: réduction de la mortalité: CSI/LABA (fluticasone/salmétérol) vs CSI vs LABA vs placebo
- ***Outcome I***: †12%; † 16%; † 13.5%; † 15.2% *(pulmonaire 35%, cardiovasculaire 27%, cancer 21%)*
- ***Outcome II***: CSI/LABA **supérieur** au LABA dans:
  - ✓ prévention des exacerbations (**1.13/an** vs **0.85/an**; **RR 0.75**)
  - ✓ VEMS moyen (+0.21 ml vs -0.22 ml)



No. of Patients							
Placebo	1524	1248	1128	1049	979	906	819
Salmeterol	1521	1317	1218	1127	1054	1012	934
Fluticasone	1534	1346	1230	1137	1078	1006	908
Combination therapy	1533	1375	1281	1180	1139	1073	975

Hôpitaux Universitaires Genève

Calverley PM et al.
Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease.
NEJM 2007

INSPIRE 2008

- **Inclusion** (*n = 1323, suivi 2 an*): BPCO (VEMS < 50), mMRC >2
  ≥ exacerbation dans l'année
- **Question**: réduction des exacerbations: LAMA (tiotropium) vs CSI/LABA (fluticasone/salmétérol)
- **Résultat**: égaux pour la prévention des exacerbations (**1.28** *patients/year* vs **1.32** *patients/year*)

Hôpitaux Universitaires Genève

Wedzicha JA, et al.
INSPIRE - The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide.
AJRCCM 2008

POET-COPD 2011

- **Inclusion** (n= 7376, suivi 1 an): BPCO VEMS <70%
  ≥ exacerbation dans l'année
- **Question**: réduction des exacerbations: LAMA (tiotropium) vs LABA (salmétérol)
- **Résultat**: LAMA est **supérieur** dans la prévention des exacerbations *(time to first exacerbation)*
  (**187** days vs **145** days; **RR 0.83**)
  (**0.64** *patients/year* vs **0.72** *patients/year*; **RR 0.89**)

Hôpitaux Universitaires Genève

Vogelmeier C, et al.
POET-COPD - Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD.
NEJM2011

SPARK 2013

- **Inclusion** *(n = 2224, suivi 64 semaines):* BPCO III/IV dont 75% étaient sous CSI ≥ exacerbation dans l'année
- **Question**: réduction des exacerbations LABA/LAMA (indacatérol/glycopyronium) vs LAMA (glycopyrronium) vs LAMA (tiotropium)
- **Résultat**: LABA/LAMA **supérieur** pour la prévention des exacerbations (**0.84** *patients/year* vs **0.95** *patients/year* ***(RR 0.88)*** vs **0.93** *patients/year*)

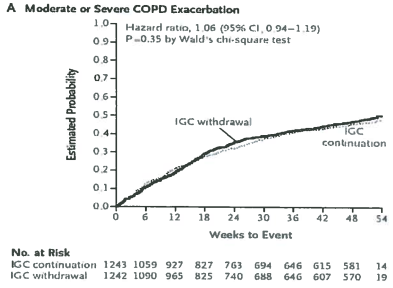
Hôpitaux Universitaires Genève

Wedzicha JA, et al.
SPARK - Analysis of COPD exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium.
Lancet Respir Med 2013

WISDOM 2014

Non infériorité

- **Inclusion** (n = 2485, suivi 1 an): BPCO tabagique classe III/IV ≥ 1 exacerbation/an
- **Méthode**: suite à un *run-in* de 6 semaines sous CSI/LAMA/LABA un sevrage des CSI est effectué pour la moitié des patients
- **Question**: réduction des exacerbations CSI/LABA/LAMA vs LABA/LAMA
- ***Outcome I***: égaux par rapport aux exacerbations: **0.91** per patient-year vs **0.95** per patient-year avec un **OR à 1.06** (non inferiorité < 1.2)
- ***Outcome II:*** perte de 43 ml de VEMS



Hôpitaux Universitaires Genève

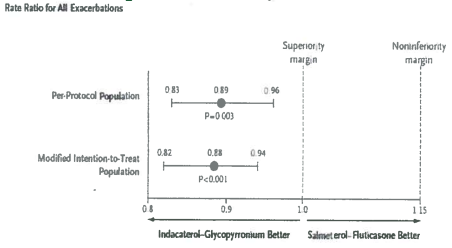
Magnussen H, et al.
WISDOM- Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD.
NEJM 2014

FLAME 2016

Non infériorité

ATS 2016
Where today's science meets tomorrow's care™

- **Inclusion** (n = 3362, suivi 1 an): BPCO (VEMS < 60 et >25%), mMRC >2 une exacerbation dans l'année
- **Question**: réduction des exacerbations LABA/LAMA (indacatérol/glycopyronium) vs LABA/CSI
- ***Outcome I***: LABA+LAMA **supérieur** en terme de réduction des exacerbations (**3.59/an** vs **4.03/an**; **RR 0.89**)
- ***Outcome II:*** LABA+LAMA **supérieur** dans le gain du VEMS



Hôpitaux Universitaires Genève

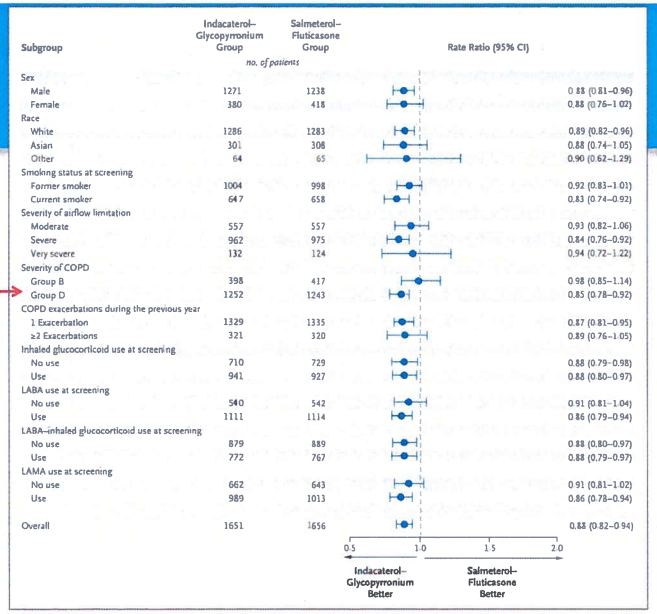
J. A. Wedzicha, et al. *Indacaterol–Glycopyrronium vs Salmeterol–Fluticasone for COPD.* NEJM 2016
Vogelmeier F, et al. *ILLUMINATE - Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared With twice-dailysalmeterol–fluticasone in patients with COPD.* Lancet Resp Med 2013

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Indacaterol–Glycopyrronium Group (N=1680)	Salmeterol–Fluticasone Group (N=1682)	All Patients (N=3362)
Age — yr	64.6±7.9	64.5±7.7	64.6±7.8
Male sex — no. (%)	1299 (77.3)	1258 (74.8)	2557 (76.1)
Duration of COPD — yr	7.2±5.3	7.3±5.5	7.3±5.4
Use of inhaled glucocorticoids at screening — no. (%)	954 (56.8)	939 (55.8)	1893 (56.3)
Current smoker — no. (%)	664 (39.5)	669 (39.8)	1333 (39.6)
Severity of COPD — no. (%)†			
Group A	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Group B	400 (23.8)	422 (25.1)	822 (24.4)
Group C	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Group D	1265 (75.3)	1249 (74.3)	2514 (74.8)
Post-bronchodilator FEV_1 — liters	1.2±0.3	1.2±0.4	1.2±0.3
Post-bronchodilator FEV_1 — % of predicted value	44.0±9.5	44.1±9.4	44.1±9.5
Post-bronchodilator ratio of FEV_1 to FVC — %	41.7±9.8	41.5±9.9	41.6±9.9
Total score on the SGRQ-C‡	47.3±15.8	47.2±15.9	47.3±15.8

Hôpitaux Universitaires Genève

J. A. Wedzicha, et al.
Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD
NEJM 2016



Subgroup	Indacaterol–Glycopyrronium Group	Salmeterol–Fluticasone Group	Rate Ratio (95% CI)
	no. of patients		
Sex			
Male	1271	1238	0.88 (0.81–0.96)
Female	380	418	0.88 (0.76–1.02)
Race			
White	1286	1283	0.89 (0.82–0.96)
Asian	301	308	0.88 (0.74–1.05)
Other	64	65	0.90 (0.62–1.29)
Smoking status at screening			
Former smoker	1004	998	0.92 (0.83–1.01)
Current smoker	647	658	0.83 (0.74–0.92)
Severity of airflow limitation			
Moderate	557	557	0.93 (0.82–1.06)
Severe	962	975	0.84 (0.76–0.92)
Very severe	132	124	0.94 (0.72–1.22)
Severity of COPD			
Group B	398	417	0.98 (0.85–1.14)
Group D	1252	1243	0.85 (0.78–0.92)
COPD exacerbations during the previous year			
1 Exacerbation	1329	1335	0.87 (0.81–0.95)
≥2 Exacerbations	321	320	0.89 (0.76–1.05)
Inhaled glucocorticoid use at screening			
No use	710	729	0.88 (0.79–0.98)
Use	941	927	0.88 (0.80–0.97)
LABA use at screening			
No use	540	542	0.91 (0.81–1.04)
Use	1111	1114	0.86 (0.79–0.94)
LABA–inhaled glucocorticoid use at screening			
No use	879	889	0.88 (0.80–0.97)
Use	772	767	0.88 (0.79–0.97)
LAMA use at screening			
No use	662	643	0.91 (0.81–1.02)
Use	989	1013	0.86 (0.78–0.94)
Overall	1651	1656	0.88 (0.82–0.94)

Hôpitaux Universitaires Genève

J. A. Wedzicha, et al.
Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD
NEJM 2016

QUAND UTILISER LES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS?

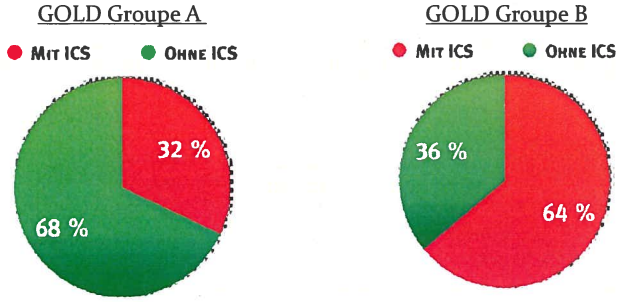
TABLE 2 Indicators of a probable response to inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease

History of childhood asthma or atopy
Onset of respiratory disease prior to the age of 40 years
Cumulative smoking history <20 pack-years
FEV1 bronchodilator response ⩾12% and ⩾400 mL
Normal diffusing capacity
Peripheral blood eosinophilia
Sputum eosinophilia
Not FEV1 <50% predicted
Not history of frequent exacerbations

Hôpitaux Universitaires Genève

P Ernst, et al.
Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence.
ERJ 2015

COMBINAISON LABA+CSI



139 médecin traitants ont répondu a des questionnaires sur 454 patients BPCO

Hôpitaux Universitaires Genève

A. Jochmann, et al.
Impact of adherence to GOLD guidelines on symptom prevalence, lung function decline and exacerbation rate in a Swiss COPD cohort.
Swiss Med Wkly. 2012

QUAND UTILISER LES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS?

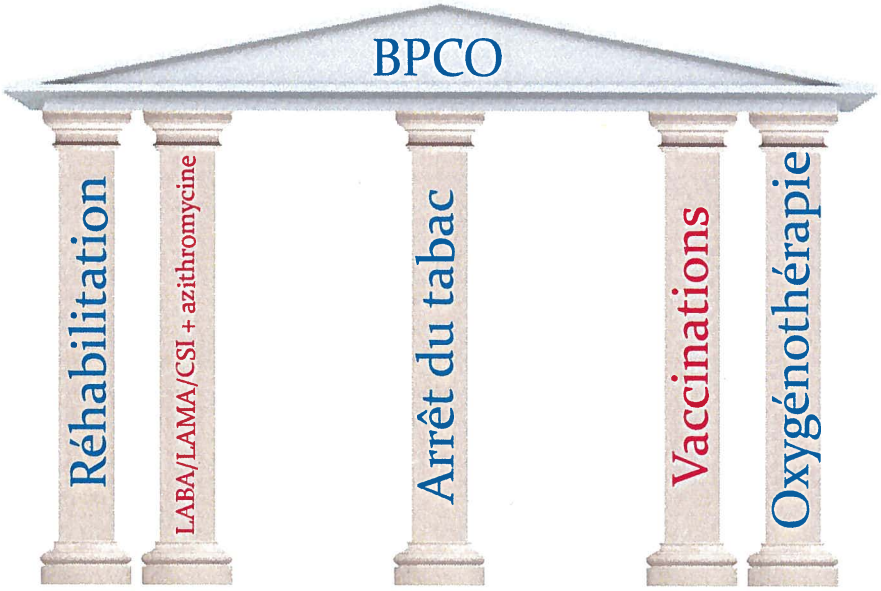
ACOS - ASTHMA COPD OVERLAP SYNDROME

(~20% des BPCO)

	Asthme	ACOS	BPCO
Age du début	< 20 ans	> 40 ans	> 40 ans
Symptômes	Variables et avec *trigger*	Persistantes mais variables	Chroniques
FP	Variables et réversibles aux BD	Variables mais pas réversibles	Obstruction persistante post BD
Histoire	Asthme en famille	ATCD d'asthme et exposition au tabac	Exposition au tabac ou gas nocifs
Evolution	Amélioration avec traitement	Amélioration avec traitement mais déclin	Déclin progressif
Rx thorax	Normale	Distension et emphysème	Distension et emphysème

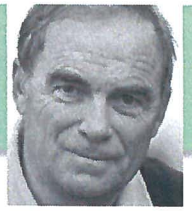
Hôpitaux Universitaires Genève

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease **(GOLD) 2011-2016**



Hôpitaux Universitaires Genève

TROISIÈME CONSULTATION
10 ANS APRÈS



- ❑ 64 ans, retraite
- ❑ Il a arrêté de fumer il y a 3 mois
- ❑ CAT 32, dyspnée mMRC 3, exacerbations 1x/an
- ❑ LABA/LAMA

Hôpitaux Universitaires Genève

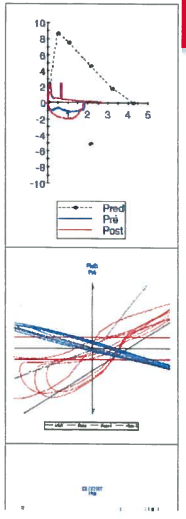
PRISE EN CHARGE ?

- ❑ Fonctions pulmonaires
- ❑ Test de marche de 6 min
- ❑ BMI
- ❑ CT thoracique
- ❑ Echocardiographie

Hôpitaux Universitaires Genève

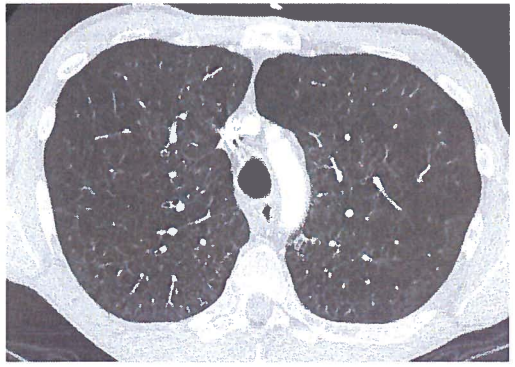
SPIROMETRIE ET PLETYSMOGRAPHIE

		Avant BD		Après BD		
	Pred	Actuel	%Pred	Actuel	%Pred	%Chng
--DEBITS ---						
CVF (L)	4.25	2.48	58	2.67	62	+7
VEMS (L)	3.48	0.66	18	0.72	20	+8
VEMS/CVF (%)	79	27	33	27	33	+0
VEMS/CVL (%)	0	26				
DEM25-75% (L/sec)	4.01	0.27	6	0.32	8	+19
DEP (L/sec)	8.60	2.47	28	2.37	27	-3
CODES FVL		R1R2		R1R2		
--VOLUMES ---						
CPT (L)	6.50	8.66	133			
CVL (L)	4.25	2.54	59			
CI (L)	3.20	1.93	60			
VR (L)	2.01	6.12	304			
VR/CPT (%)	32	71	220			
CRF (L)	3.30	6.73	203			
CODES VGT		RF				
--DIFFUSION ---						
DLCOunc (mM/min/kP	9.81	4.41	44			
DLCOcor (mM/min/kPa	9.81	4.41	44			
Kco (mM/min/kPa/L)	1.65	0.82	49			
VA (L)	6.50	5.38	82			
CVI (L)		2.96				
Hgb (gm/L)	20-180	146				
CODES DLCO		RT				



Hôpitaux Universitaires Genève

TEST DE MARCHE DE 6 MIN
ECHOCARDIOGRAPHIE
CT THORACIQUE



- **TdM 6min**: 250 m
- **Echocardiographie**: absence de signes en faveur d'une HTP, FEVG 60%

Hôpitaux Universitaires Genève

PRISE EN CHARGE ?

- Transplantation pulmonaire

Hôpitaux Universitaires Genève

PRONOSTIC ET TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Hôpitaux Universitaires Genève

PRONOSTIC

BODE index				
Points	0	1	2	3
VEMS (%)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
TdM 6 min (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
mMRC	0-1	2	3	4
IMC (kg/m²)	> 21	≤ 21		

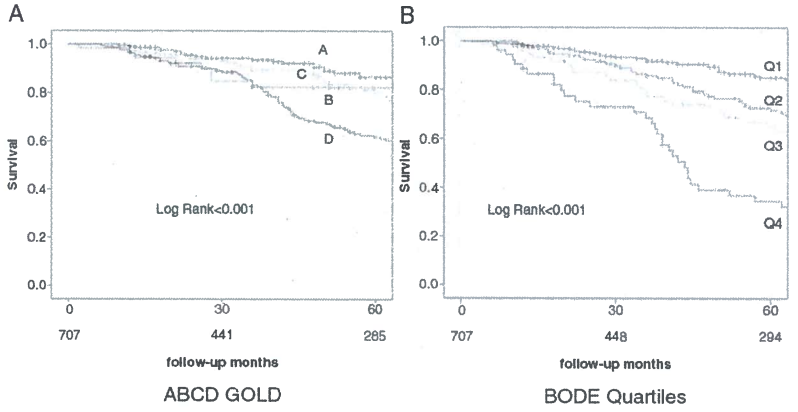
Mortalité à 4 ans
0-2 = 15%
3-4 = 30%
5-6 = 40%
7-10 = 80%

6 points : adresser le patient à un centre de transplantation
7-10 points : discuter une mise en liste

Hôpitaux Universitaires Genève

Celli BR, Cote CG, et al.
The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.
N Engl J Med 2004

PRONOSTIC: ABCD VS BODE



Hôpitaux Universitaires Genève

JP de Torres
Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE.
Thorax 2014

TRANSPLANTATION PULMONAIRE

swiss trans plant

- ❑ BODE > 7
- ❑ < 65 ans
- ❑ Arrêt du tabac depuis 6 mois
- ❑ Absence de contre-indications

~2 ANS D'ATTENTE

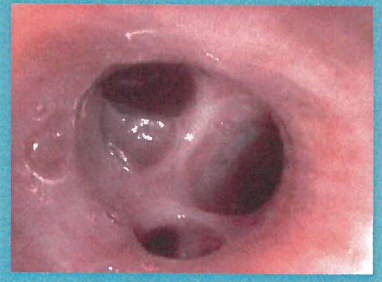
Hôpitaux Universitaires Genève

PRISE EN CHARGE ?

- ❑ Réduction de volume

Hôpitaux Universitaires Genève

RÉDUCTION DE VOLUME PAR VOIE ENDOSCOPIQUE



Hôpitaux Universitaires Genève

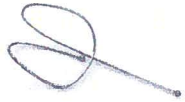
SPIRALES ENDOBRONCHIQUES *(COILS)*

ERS | INTERNATIONAL CONGRESS 2016 LONDON, united kingdom, 3-7 september

2 RCT avec comme **Critère principal d'évaluation** la distance au Test de marche de 6 min à 6mois

Inclusion
- ❑ BPCO avec: VEMS entre 20-50% , CPT > 100%; VR > 220% et Emphysème hétérogène et bilatérale
- ❑ Sevrage tabagique > 2 mois et réhabilitation pulmonaire < 12 mois

Méthode
- ❑ Traitement habituel vs Réduction de volume endoscopique



Résultat
REVOLENS 2016 *(n = 100)*
- ✓ Gain au 6ème mois de ≥ 54 mètres au TdM6min par **18 (36 %)** patients traité vs **9 (18 %)** des témoins
- ✓ Gain non significatif au TdM6min (**21 mètres**) au 6ème et 12ème mois
- ✓ Amélioration de la qualité de vie SGRQ (**–10.6 points**) mais gain du VEMS non significatif à 12 mois

RENEW 2016 *(n = 357)*
- ✓ Gain non significatif au TdM6min (**14 mètres**) et gain du VEMS non significatif à 12 mois

Effet secondaires:
- ❑ REVOLENS: Augmentation des pneumonies dans le groupe traité (18 % vs 4%)
- ❑ RENEW: Augmentation des pneumonies (20% vs 4.5%) et pneumothorax (9.7% vs 0.6%) dans le groupe traité

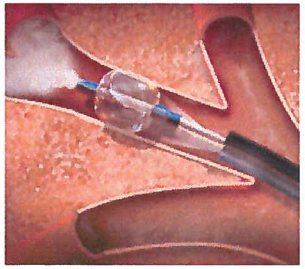
Hôpitaux Universitaires Genève

Deslée G, et al. *Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema. The REVOLENS RCT.* JAMA 2016
Sciurba FC, et al. *Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: The RENEW RCT.* JAMA 2016

ABLATION THERMIQUE PAR VAPEUR INTRABRONCHIQUE

ERS | INTERNATIONAL CONGRESS 2016 LONDON, united kingdom, 3-7 september

STEP-UP 3-9.2016 *(n = 70, 2:1)*
RCT multicentrique avec comme **Critère principal d'évaluation** VEMS et SGRQ à 6 mois puis 12 mois



Inclusion
- ❑ BPCO avec: VEMS entre 20-45% , CPT > 100%; VR > 150%
- ❑ Emphysème hétérogène (lobes supérieurs)
- ❑ Test de marche de 6min >140m
- ❑ Sevrage tabagique > 6 mois et réhabilitation pulmonaire < 6 mois

Méthode
- ❑ Traitement habituel vs thérmo-ablation

Résultat à 12 mois
- ✓ Amélioration significative de la qualité de vie SGRQ (**–12.1 points**)
- ✓ Gain du VEMS significatif (**12.8%, 70.5 ml vs -32 ml**)
- ✓ Augmentation non significative de la distance parcourue en 6 minutes (**3 mètres**)

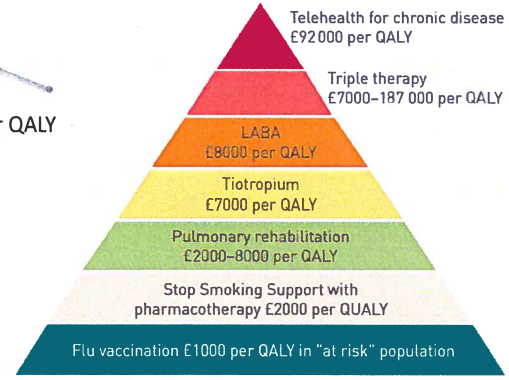
Effet secondaires
- ❑ Groupe traité: 24% d'exacerbations vs 4% chez les contrôles

Hôpitaux Universitaires Genève

FJF Herth, et al. *Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results, STEP-UP.* Lancet Respir Med 2016
Shah PL, et al. *Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results.* Lancet Respir Med. 2016

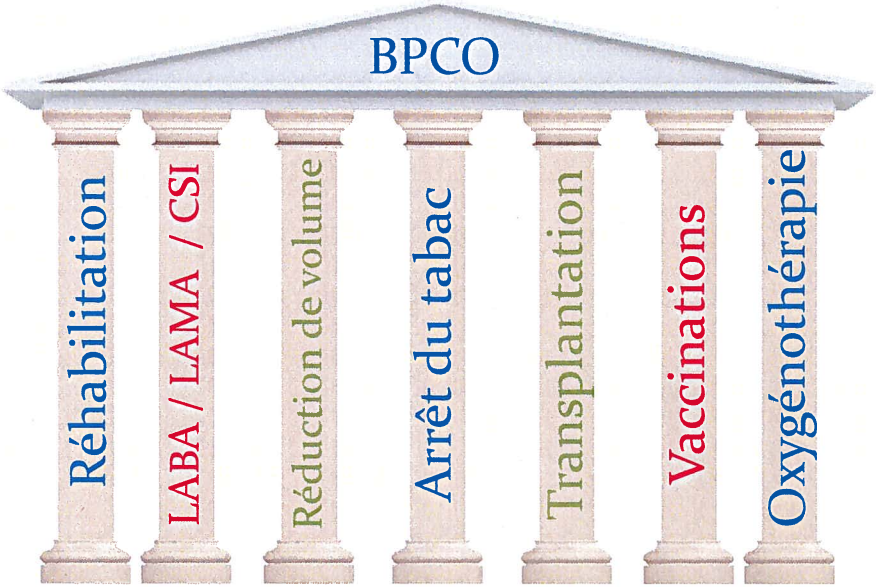
LES COUTS

£ 500'000 per QALY

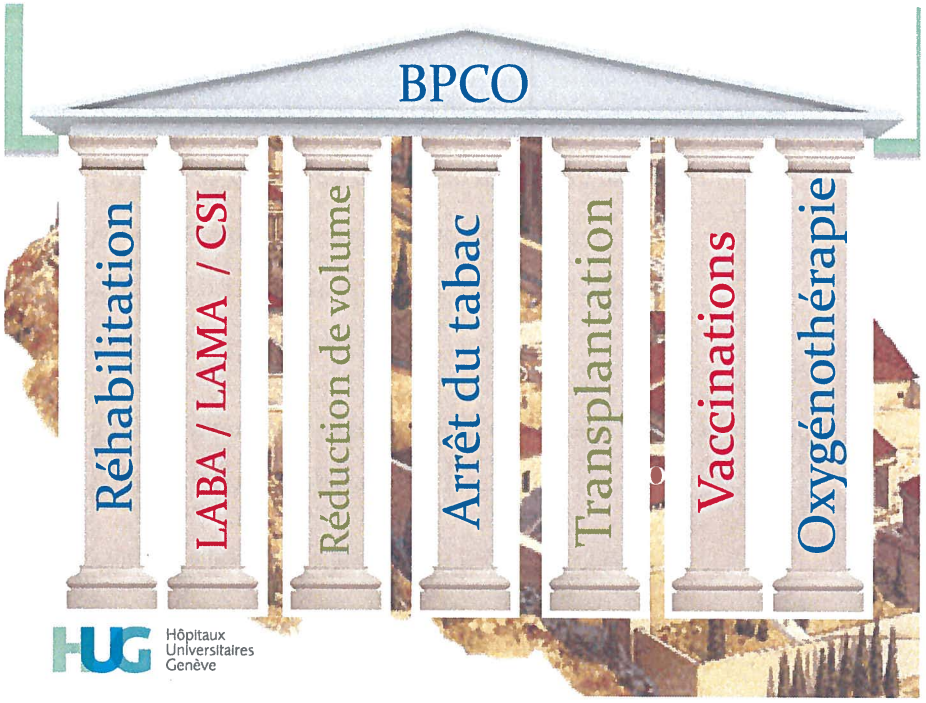


Hôpitaux Universitaires Genève

Rochester CL, et al.
An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation.
AJRCCM 2015

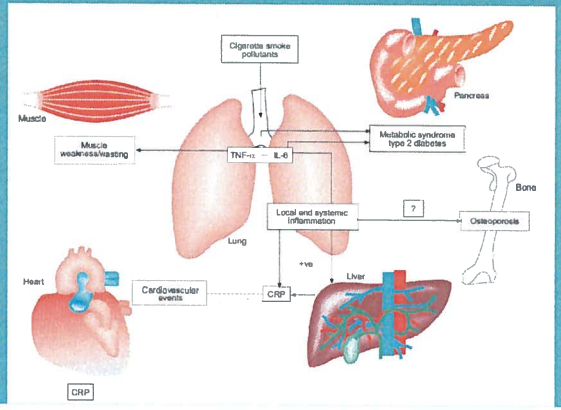


Hôpitaux Universitaires Genève



Hôpitaux Universitaires Genève

LES COMORBIDITÉS
(LA BPCO POUR L'INTERNISTE)

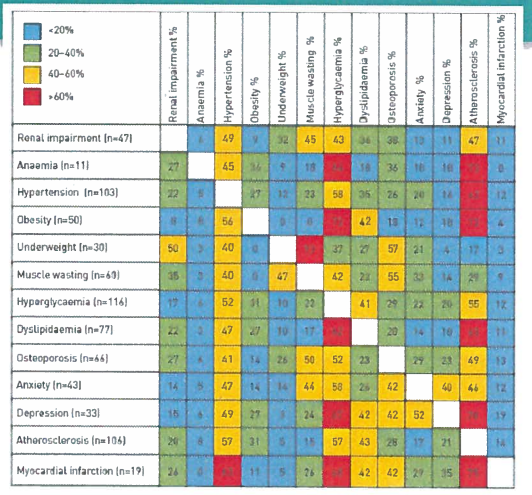


Hôpitaux Universitaires Genève

COmorbidity with Pulmonary Disease

Les comorbidités sont la règle et pas l'exception. Les associations ne sont pas fortuites!

<u>213 BPCO</u>
- VEMS: 51 ± 17%
- hommes: 59%
- âge, 64 ± 7 ans



Hôpitaux Universitaires Genève

Vanfleteren LE, et al.
Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with COPD.
AJRCCM 2013

LES COMORBIDITES DU BPCO

- ❑ Cardiovasculaires
- ❑ DM, HTA, HCT
- ❑ Cancer pulmonaire
- ❑ Autres cancers *(ORL, vessie, col de l'utérus,...)*
- ❑ Ostéoporose
- ❑ Nutrition *(obésité/dénutrition)*
- ❑ *Overlap syndrome* (BPCO + SAOS)
- ❑ Dépression et anxiété

Hôpitaux Universitaires Genève

CONCLUSION

Hôpitaux Universitaires Genève

QUESTIONS OUVERTES ?

1. Classification GOLD ABCD
   - mauvaise valeur pronostique
   - instabilité dans le temps
2. LABA/LAMA vs LABA/LAMA/CSI
3. Futur du roflumilast (PD4i)
4. Spirales endobronchiques

Hôpitaux Universitaires Genève

TAKE HOME MESSAGES

1. **Dépister précocement**
2. **S'intéresser aux symptômes** *(CAT score, mMRC et exacerbations)*
3. **Favoriser l'arrêt du tabac** *(5A)*
4. **Proposer une réhabilitation pulmonaire**
5. **Vacciner (grippe et pneumocoque)**
6. **LABA/LAMA** *(CSI si histoire ou suspicion d'asthme)*

Hôpitaux Universitaires Genève

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Hôpitaux Universitaires Genève

QUI ET QUAND RÉFÉRER À UN PNEUMOLOGUE?

Hôpitaux Universitaires Genève

RÉFÉRER À UN PNEUMOLOGUE

- ❑ Au **moment du diagnostic**
- ❑ **BPCO sévère** (VEMS < 50 %)
- ❑ En cas d'**exacerbations** graves ou répétées de la BPCO

- ❑ Si le **diagnostic** est **incertain**
- ❑ Si les **symptômes** sont **disproportionnés** par rapport à l'obstruction
- ❑ En présence de signes ou symptômes chez un **patient jeune** (< 50 ans)

Hôpitaux Universitaires Genève

DÉPISTER UN CANCER DU POUMON PAR CT THORACIQUE?

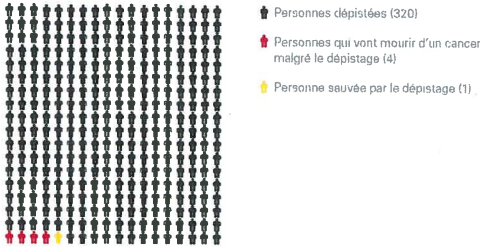
Hôpitaux Universitaires Genève

CT THORACIQUE DE DEPISTAGE

RCT avec comme **Critère principal d'évaluation** diminution de la mortalité

Inclusion
❑ 55-74 ans et ≥ 30 UPA *(si arrêt < 15ans)*

Méthode
❑ pas de dépistage vs CT thoracique (3x à un an d'intervalle)



Résultat
✓ il a été possible de sauver une vie sur 320 personnes qui se sont soumises au dépistage par scanner thoracique par rapport à 320 personnes qui n'ont pas eu ce dépistage par scanner

Effet secondaires: coût, *accidentalomes*, angoisse *(96% de patients avec CT anormal n'ont pas de cancer)*,...

Hôpitaux Universitaires Genève

The National Lung Screening Trial Research Team.
Reduced lung cancer mortality with low-dose CT screening.
NEJM 2011

Vilanterol/CSI vs Vilanterol 2013

- **Inclusion**: BPCO tabagique classe III/IV
  ≥ 1 exacerbation/an

- **Question**: réduction des exacerbations: CSI/LABA (furoate de fluticasone /vilanterol) vs LABA (vilanterol)

- **Résultat**: CSI/LABA supérieur par rapport aux exacerbations à 1 an mais perte de 43 ml de VEMS à 1 an

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

MT Dransfield, et al.
Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, RCT.
Lancet Resp Med 2013