

Université de Montréal

**Caractérisation du syndrome de chevauchement de
l'asthme et de la maladie pulmonaire obstructive
chronique**

par Claudie Rodrigue

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Avril 2016

© Claudie Rodrigue, 2016

Résumé

Maladies fréquentes, l'asthme touche 8,4% de la population canadienne âgée de 12 ans et plus et la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) touche de 5 à 15% de la population âgée entre 35 et 79 ans. L'asthme et la MPOC peuvent coexister chez un patient. Ce phénomène appelé syndrome de chevauchement de l'asthme et de la MPOC (ACOS) toucherait environ 10% à 55% des patients MPOC. Afin de mieux caractériser l'ACOS et les effets indésirables des médicaments utilisés pour traiter la MPOC, deux études ont été mises en place. Une première étude réalisée auprès de pneumologues a permis de décrire les méthodes de diagnostic, de traitement et d'évaluation de la maîtrise de l'ACOS dans la pratique clinique. Les pneumologues rapportent que le diagnostic devrait être basé sur les caractéristiques cliniques, les tests de fonction pulmonaire et l'intuition clinique du médecin. De plus, un corticostéroïde inhalé en combinaison et un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action devraient être introduits rapidement dans le plan de traitement. La deuxième étude a permis d'évaluer la fréquence des effets indésirables chez les patients MPOC/ACOS traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action. Cette étude démontre que les effets indésirables sont fréquents chez les patients MPOC/ACOS et que la sécheresse buccale et la gorge sèche sont les plus rapportés. Ces résultats démontrent que la mise en place de lignes directrices pour l'ACOS ainsi qu'une meilleure connaissance du profil de tolérance des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action seraient bénéfiques pour les patients.

Mots-clés: Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC); syndrome de chevauchement asthme-MPOC (ACOS); effets indésirables; bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action; groupe de discussion

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are frequent in Canada with a prevalence of 8.4% among Canadians aged 12 and over for asthma and a prevalence of 5 to 15% among Canadians aged 35 to 79 years. Asthma and COPD can coexist in a patient and this Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) affects about 10% to 55% of COPD patients. To better understand this syndrome, two studies were designed and conducted. First, focus groups evaluated how pulmonologists diagnose and treat ACOS, and how they assess its control in routine clinical practice. The pulmonologists reported that the diagnosis must be based on clinical characteristics, pulmonary function tests, and clinical intuition. They also agreed that the treatment should target the features of both asthma and COPD. The second study assessed the prevalence of adverse events in COPD/ACOS patients on long-acting inhaled anticholinergics (LAAC) and β 2-agonists (LABA) in a real-world setting. This study demonstrates that side effects are common among COPD/ACOS patients. Dry mouth and dry throat were the most reported side effects. These results demonstrate that more explicit guidelines for ACOS and a better understanding of the safety profile of long-acting bronchodilators would be beneficial for patients.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD); Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS); adverse events; long-acting bronchodilators; focus group

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	ix
Liste des sigles	x
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements.....	xiii
Chapitre 1 : Introduction.....	14
Chapitre 2 : Recension des écrits	19
2.1 Asthme	19
2.1.1 Définition	19
2.1.2 Diagnostic	20
2.1.3 Traitement	21
2.1.4 Évaluation de la maîtrise de l’asthme	23
2.1.5 Utilisation des services de santé en asthme	25
2.2 MPOC	26
2.2.1 Définition	26
2.2.2 Diagnostic	27
2.2.3 Traitements	27
2.2.4 Évaluation de la maîtrise de la MPOC.....	28
2.2.5 Utilisation des services de santé en MPOC	30
2.3 ACOS.....	31
2.3.1 Définition	31
2.3.2 Diagnostic	32
2.3.3 Traitement	40
2.3.3.1 Choix du traitement optimal	40

2.3.4	Évaluation de la maîtrise de l'ACOS.....	42
2.3.5	Utilisation des services de santé liés à l'ACOS.....	43
2.3.6	Coûts liés à l'ACOS.....	44
2.4	Effets indésirables liés aux bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action.....	60
2.4.1	ACLA.....	60
2.4.2	BALA.....	73
Chapitre 3	: Problématique, objectifs et hypothèses.....	87
3.1	Problématique.....	87
3.2	<i>Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists</i>	87
3.2.1	Objectif.....	87
3.2.2	Hypothèse.....	87
3.3	<i>Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β2-agonists in an outpatient respiratory clinic</i>	88
3.3.1	Objectif.....	88
3.3.2	Hypothèse.....	88
Chapitre 4	: Méthodologie.....	89
4.1	<i>Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists</i>	89
4.1.1	Devis de l'étude et recrutement des participants.....	89
4.1.2	Groupe de discussion avec les pneumologues.....	89
4.1.2.1	Grille d'entretien.....	90
4.1.3	Analyse des données.....	90
4.2	<i>Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β2-agonists in an outpatient respiratory clinic</i>	94
4.2.1	Déroulement de l'étude.....	94
4.2.2	Développement du questionnaire.....	96
4.2.3	Collecte des données.....	96
4.2.4	Issues.....	97
4.2.5	Analyses statistiques.....	97

Chapitre 5: Résultats	98
5.1 Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists	99
Abstract	100
Introduction	101
Materials and methods	102
Results	103
<i>Definition of ACOS</i>	103
<i>Diagnosis of ACOS</i>	104
<i>Treatment of ACOS</i>	105
<i>Assessment of ACOS control</i>	105
Discussion	106
<i>Diagnosis criteria</i>	107
<i>Treatments</i>	108
<i>Assessment of ACOS control</i>	109
<i>Strengths and limitations</i>	110
Conclusion	110
Declaration of interest	110
Tables and figures	111
5.2 Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic	120
Chapitre 6: Discussion	144
6.1 Discussion spécifique à chacun des articles	144
6.1.1 Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists	144
6.1.2 Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic	148
6.2 Discussion générale	151

6.3 Conclusion et perspective	152
6.3.1 Conclusion	152
6.3.2 Perspectives.....	153
Bibliographie.....	154

Liste des tableaux

Tableau 2.3.2.1 : Caractéristiques habituelles de l’asthme, de la MPOC et de l’ACOS.	33
Tableau 2.3.2.2 : Caractéristiques favorisant l’asthme ou la MPOC ^a	35
Tableau 2.3.2.3 : Mesures de spirométrie en asthme, MPOC et ACOS.	37
Tableau 2.3.2.4 : Investigations spécialisées parfois utilisées pour distinguer l’asthme et la MPOC.	38
Tableau 2.3 : Sommaire des études évaluant les traitements, la qualité de vie, l’utilisation des services de santé et les coûts de l’utilisation des services de santé et des traitements chez les patients souffrant d’ACOS.....	46
Tableau 2.3.1 : Sommaire des études donnant une définition de l’ACOS.	57
Tableau 2.4.1.1: Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d’ACLA et la rétention urinaire.....	66
Tableau 2.4.1.1: Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d’ACLA et la bouche sèche.	67
Tableau 2.4.1.3 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d’ACLA et la constipation.....	69
Tableau 2.4.1.4 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d’ACLA et la vision brouillée.....	70
Tableau 2.4.1.5 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d’ACLA et les infections du tractus urinaire.	71
Tableau 2.4.2.1 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et la détérioration de la MPOC.	80
Tableau 2.4.2.2 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les infections du tractus respiratoire.....	81
Tableau 2.4.2.3 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les maux de tête.....	82
Tableau 2.4.2.4 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les spasmes musculaires.....	83
Tableau 2.4.2.5 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les tremblements.....	84

Tableau 2.4.2.6: Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les palpitations.....	85
Tableau 2.4.2.7 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec l'incidence et l'association entre la prise de BALA et la tachycardie.....	86
Tableau 4.1.3 : Grille d'analyse des groupes de discussions sur l'ACOS.....	93
Table 5.1.1. Characteristics of the participating pulmonologists.....	111
Table 5.1.2. Examples of clinical cases reported by the pulmonologists to illustrate typical patients with ACOS	112
Table 5.2.1. Characteristics of the participating and non-participating patients at their recruitment in RESP database.....	136
Table 5.2.2. Characteristics of patients treated with long-acting bronchodilators.....	137
Table 5.2.3. Frequencies of adverse events*	140

Liste des figures

Figure 4.1.2.1 : Grille d’entretien utilisée pour l’animation des groupes de discussion sur l’ACOS.	92
Figure 5.1.1. Coding scheme used to analyze the content from both focus groups.....	113
Figure 5.1.2. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the definitions of ACOS reported in the focus groups.....	114
Figure 5.1.3. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the diagnosis of ACOS reported in the focus groups.....	114
Figure 5.1.4. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the treatment of ACOS reported in the focus groups.....	115
Figure 5.1.5. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the assessment of ACOS control reported in the focus groups.....	116
Figure 5.1.6. Characteristics of the two phenotypes of ACOS proposed by pulmonologists in the focus groups.	117
Figure 5.2.1. Patient selection. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; RESP, Registre de Données en Santé Pulmonaire; LAAC, long-acting anticholinergics; LABA, long-acting β 2-agonists.	135

Liste des sigles

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

CSI : Corticostéroïdes inhalés

BALA : β_2 -agoniste à longue durée d'action

ACLA : Anticholinergique à longue durée d'action

CSO : Corticostéroïdes oraux

VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde

BACA : β_2 -agoniste à courte durée d'action

UI : Unité internationale

GINA : *Global initiative for asthma*

GOLD : *Global initiative for chronic obstructive lung disease*

ACOS: *Asthma-COPD overlap syndrome*

COPD: *Chronic obstructive pulmonary disease*

FE_{NO}: Oxyde nitrique exhalé

ARLT: Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes

Anti-IgE: Anti-immunoglobuline E

ACQ: *Asthma control questionnaire*

ACT: *Asthma control test*

CVF: Capacité vitale forcée

RCP: *Royal college of physicians*

CAT: *COPD Assessment Test*

CCQ: *COPD control questionnaire*

CIM : Classification internationale des maladies

DCLO : Capacité de diffusion au monoxyde de carbone

BD : Bronchodilatateur inhalé

Post-BD : Post-Bronchodilatateur inhalé

CT-scan : *Computerized tomography-scan*

AQ-20 : *Airway questionnaire 20*

OR : *Odds ratio*

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

RR : Risque relatif

RD : Différence de risque

CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

HSCM : Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

RESP : Registre de données en santé pulmonaire

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

reMed : Registre de données pour les médicaments prescrits

Liste des abréviations

Mcg : Microgrammes

ml : Millilitres

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la générosité de plusieurs collaborateurs à qui j'aimerais témoigner toute ma reconnaissance.

Tout d'abord, je veux remercier sincèrement Lucie Blais, ma directrice de maîtrise, pour son soutien, son professionnalisme, sa disponibilité ainsi que pour sa passion pour la recherche qu'elle a su me transmettre. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir permis de développer plusieurs de mes compétences dans différentes sphères de la recherche.

Je veux également remercier Marie-France Beauchesne, ma co-directrice, pour son dynamisme, sa compréhension, son soutien ainsi que pour le partage de ses connaissances cliniques en santé respiratoire et ses nombreux conseils.

Merci également à Amélie Forget pour la patience dont elle a fait preuve lors de mon apprentissage du logiciel SAS ainsi que pour sa précieuse aide lors de l'analyse des données du projet. J'ai grandement apprécié son soutien malgré la distance qui nous séparait.

Merci à Fatima Zohra-Kettani pour son aide et ses conseils pour les communications avec les comités d'éthiques ainsi que pour les demandes faites auprès de la commission d'accès à l'information et de la Régie de l'assurance maladie du Québec pour l'obtention des données.

Merci à Geneviève Lalonde d'avoir été à l'écoute et de m'avoir apporté son soutien. Il est toujours agréable de discuter avec elle, une réelle amitié s'est développée et persistera malgré la distance.

Merci aux co-auteurs des articles pour le partage de leurs expertises : Pierre Larivée, Catherine Lemièrre ainsi qu'à François Savaria et Valérie Mallette.

Merci aux membres du jury pour la révision de ce mémoire.

Je remercie également la Faculté de pharmacie, les fonds de recherche santé Québec (FRQ-S) et l'Unité de soutien-SRAP pour leur soutien financier.

Merci également à Noémie pour la révision de l'orthographe et de la grammaire.

Je tiens à remercier ma famille pour leur appui dans mes réussites et mes moments plus difficiles. Votre confiance en moi m'a permis de persévérer et d'accomplir avec fierté cette étape de la vie.

Merci également à un homme extraordinaire qui trouve toujours les bons mots pour m'encourager. Merci Frédérik de rendre ma vie aussi facile et agréable.

Chapitre 1 : Introduction

Plusieurs millions de personnes sont touchées par une maladie respiratoire importante [1]. L'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le cancer du poumon, la tuberculose et la fibrose kystique sont les cinq maladies respiratoires les plus prévalentes, touchant le plus grand nombre de personnes au Canada [2]. Ces maladies ont des répercussions sur les individus de tous les groupes d'âge, peu importe leur genre, leur culture ainsi que leurs antécédents de santé.

Les maladies respiratoires sont la troisième cause de décès au Québec [3]. Près de 60 000 hospitalisations causées par une maladie respiratoire sont répertoriées annuellement et le taux d'hospitalisation est 30% plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes [3]. De plus, 5 000 décès par année sont causés par une maladie respiratoire, ce qui représente environ 10% de l'ensemble des décès annuels [3].

Ces maladies respiratoires ont également des répercussions économiques très importantes sur le système de soins de santé. En excluant les coûts liés au cancer du poumon, les maladies respiratoires sont responsables de 6,5% des coûts liés aux soins de santé au Canada [2]. Ces coûts incluent les frais directs de soins de santé tels que les hospitalisations, les consultations médicales, la recherche et les médicaments et représentaient environ 5,7 milliards de dollars en 2007 [2]. À cette même date, les coûts indirects liés à l'invalidité et à la mortalité des patients représentaient un montant supplémentaire de 6,72 milliards de dollars [2].

Encore en 2007, un canadien sur cinq fumait la cigarette [2] et au cours des 50 dernières années, l'augmentation du nombre de femmes faisant usage de la cigarette a fait grimper la prévalence des maladies respiratoires telles que le cancer du poumon et la MPOC chez les femmes. Encore aujourd'hui, le tabagisme est le facteur de risque le plus important dans le développement des maladies respiratoires chroniques [4]. L'arrêt tabagique chez les adultes est sans doute l'action qui aurait le plus grand impact sur la réduction de ces maladies respiratoires [2].

L'asthme est une maladie très prévalente et affecte tous les groupes d'âge. Environ 235 millions de personnes, provenant des différents continents, souffrent d'asthme et la plupart des décès liés à cette maladie surviennent dans des pays à faible et moyen revenu [5]. Au Canada, 8,4% de la population âgée de 12 ans et plus serait asthmatique [6]. Une diminution des hospitalisations et des décès a été observée dans les dernières années [7], mais cette maladie demeure un fardeau pour le système de santé canadien frôlant les 265 millions de dollars pour l'année 2009 [8].

L'asthme est une maladie pulmonaire chronique associée à une inflammation des voies aériennes à prédominance éosinophilique et caractérisée par une obstruction bronchique réversible [9]. Les facteurs de risque associés à l'asthme sont, entre autres, la prédisposition génétique et l'exposition environnementale à des substances inhalées et/ou des particules pouvant provoquer une réaction allergique ou une irritation des voies respiratoires, par exemple, la poussière (allergène intérieur), le pollen (allergène extérieur), le tabagisme ou la fumée secondaire [5]. Les symptômes cliniques de l'asthme se manifestent par de la toux, une respiration sifflante, des expectorations, une oppression thoracique ainsi qu'une dyspnée [9]. Il existe des traitements qui peuvent soulager les différents symptômes associés à l'asthme, mais bien qu'ils assurent une meilleure maîtrise de la maladie, ils ne permettent pas la guérison complète. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont à la base du traitement de l'asthme. Ils peuvent être donnés seuls ou combinés à un bronchodilatateur β 2-agonistes à longue durée d'action (BALA) [9, 10]. Pour assurer une efficacité maximale de la médication, il faut d'abord minimiser l'exposition aux facteurs aggravants l'inflammation ou l'irritation des voies respiratoires, en contrôlant l'environnement de la personne atteinte d'asthme [9].

La MPOC englobe deux entités cliniques, la bronchite chronique et l'emphysème. C'est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction des voies respiratoires persistante et progressive, associée à une réponse inflammatoire chronique au niveau des voies respiratoires lors du contact avec des particules et gaz nocifs [4, 11]. À l'échelle mondiale, en 2005, environ 65 millions de personnes vivaient avec un diagnostic de MPOC. De ces personnes, plus de trois millions sont décédées au cours de cette même année. Ces données proviennent de pays où les habitants ont majoritairement un revenu élevé [5, 12]. Au Canada, entre 5 et 15% de la population âgée de 35 à 79 ans rencontreraient les critères indiquant la

présence d'une MPOC, alors que seulement 4% de la population canadienne [13] et le même pourcentage de la population québécoise [3] rapportent avoir eu un diagnostic de MPOC posé par un médecin. La MPOC est la cause d'hospitalisation canadienne la plus fréquente parmi les principales maladies chroniques que sont l'angine, l'insuffisance cardiaque, le diabète et l'hypertension artérielle [14]. De plus, c'est la seule maladie chronique pour laquelle un accroissement de la mortalité a été observé dans les dernières années [14, 15].

Tout comme l'asthme, la MPOC est une maladie pulmonaire chronique associée à une inflammation des voies aériennes, mais à prédominance neutrophilique. Elle est caractérisée par une obstruction bronchique partiellement réversible voir même irréversible. Le facteur de risque le plus important dans le développement de la MPOC est le tabagisme, impliqué dans 80% à 90% des cas [16-18]. Les autres facteurs de risque sont la pollution extérieure et intérieure, l'exposition aux poussières et aux agents chimiques en milieu de travail ainsi qu'une déficience en antitrypsine alpha-1, une anti-protéase qui protège les tissus pulmonaires [16, 17, 19].

Les symptômes cliniques peuvent être contrôlés par des thérapies pharmacologiques et non-pharmacologiques. Outre la cessation tabagique, la première intervention réside habituellement dans la prescription d'un traitement d'entretien à base de bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action tels que les BALA et/ou les anticholinergiques (ACLA). Par la suite, tout dépendant de leur condition de santé, certains patients peuvent bénéficier de la réadaptation respiratoire. Lorsque qu'un patient exacerbe au moins deux fois dans la même année, ou qu'il a une exacerbation nécessitant une hospitalisation, celui-ci nécessite un ACLA, un CSI en combinaison avec son BALA, ou une combinaison de ces trois agents, pour réduire le risque d'exacerbation. Pour aider au contrôle des symptômes et accélérer la résolution d'une exacerbation de la MPOC, des corticostéroïdes oraux (CSO) peuvent être instaurés temporairement. Finalement, les patients atteints d'une MPOC très sévère peuvent avoir recours à l'oxygénothérapie à domicile [19].

Il est de plus en plus reconnu que l'asthme et la MPOC peuvent coexister chez un patient. Ce phénomène est appelé syndrome de chevauchement ou « Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) ». Entre 10% à 55% des patients atteints de MPOC seraient aussi atteints d'asthme [11,

20]. De plus, 30% à 50% des patients asthmatiques, de plus de 25 ans, partageraient aussi des caractéristiques de la MPOC [21, 22]. Selon les recommandations d'experts internationaux du *GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA* (GINA) et du *GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC LUNG DISEASE* (GOLD), l'ACOS est caractérisé par une limitation persistante de l'obstruction des voies respiratoires avec plusieurs caractéristiques associées à l'asthme et plusieurs autres associées à la MPOC. L'ACOS est donc défini par les caractéristiques qu'il partage avec l'asthme et la MPOC [4]. Avant le 1^{er} mai 2014, il n'y avait aucune définition ni aucune ligne directrice pour le diagnostic ou le traitement spécifique de l'ACOS. Les recommandations faites par le GINA et le GOLD en 2014 ne sont pas très explicites, laissant place à l'interprétation du médecin traitant.

Il est reconnu dans la littérature que les patients souffrant d'ACOS auraient des exacerbations plus fréquentes et plus sévères, une qualité de vie moindre et utiliseraient plus les services de santé que les patients ayant seulement de l'asthme ou une MPOC. De plus, certaines études réalisées jusqu'à présent semblent indiquer que les CSI devraient être utilisés pour le soulagement des symptômes liés à l'ACOS puisque ces patients, tout comme les asthmatiques, ont souvent un taux plus élevé de cellules inflammatoires de type éosinophiles autant au niveau sanguin que dans les expectorations [20, 23-27]. Malgré qu'il n'y ait pas encore de ligne directrice précise concernant le traitement des patients atteints d'ACOS, les consensus d'experts GINA et GOLD proposent de débiter le traitement avec un BALA en combinaison avec un CSI [4, 9].

Ce mémoire comprend deux études, 1) la description de la méthode de diagnostic, des différentes étapes de traitement ainsi que de la méthode d'évaluation du contrôle de l'ACOS utilisée par les pneumologues et 2) l'estimation de la fréquence des effets indésirables chez les patients souffrant de MPOC traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action.

La première étude a été mise en place pour permettre une meilleure description du phénomène qu'est l'ACOS étant donné le manque de précision dans les lignes directrices pour le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. La deuxième étude est basée sur le fait que les traitements des patients souffrant d'asthme, de MPOC et d'ACOS sont similaires. Ceux-

ci sont confrontés à un usage à long terme de plusieurs médicaments respiratoires pouvant causer certains effets indésirables et ainsi, affecter leur qualité de vie. Il n'existe que très peu d'études estimant l'incidence des effets indésirables associés à l'usage des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action, en situation de vie réelle. C'est pourquoi le but de la deuxième étude était d'estimer la fréquence des effets indésirables communs, chez un sous-groupe de patients MPOC (incluant les patients souffrant d'ACOS), traités avec un ACLA et/ou un BALA, en situation de vie réelle.

Chapitre 2 : Recension des écrits

Dans ce chapitre, la définition, les critères de diagnostic, le traitement, l'évaluation de la maîtrise de la maladie ainsi que l'utilisation et les coûts des services de santé des patients seront décrits pour l'asthme, la MPOC et l'ACOS. Par la suite, une section est réservée pour discuter des effets indésirables pouvant être ressentis chez les patients MPOC traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action.

2.1 Asthme

2.1.1 Définition

Les lignes directrices Canadiennes pour l'asthme, mis à jour en 2012, définissent l'asthme comme étant une « atteinte inflammatoire des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants, comme la dyspnée, l'oppression thoracique, les sibilances, la production de mucus et la toux, associés à une obstruction variable du passage de l'air et à des degrés divers d'hyperréactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes ou exogènes » [28]. Depuis la mise à jour du GINA en 2014, l'asthme est maintenant considéré comme étant une maladie hétérogène [9, 29, 30], caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires [29-31], une hyperréactivité bronchique anormale, une hypertrophie des muscles lisses bronchiques et un remodelage des voies respiratoires [30].

La physiologie des voies respiratoires des patients atteints d'asthme sévère ou chronique depuis l'enfance peut être similaire à celle des patients MPOC. Toutefois, elle diffère par l'absence d'emphysème ou par la réduction de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, présent chez ces derniers [30].

2.1.1.1 La prévalence de l'asthme

Environ 24,6 millions d'Américains souffrent d'asthme et 71% de ce nombre sont des adultes [30]. Au Canada, plus de 1,8 millions de personnes souffraient d'asthme en 2009-2010, 9,8% des femmes et 7,0% des hommes [32, 33]. De ce nombre, 8,4% étaient des personnes âgées de 12 ans et plus [33]. La prévalence de l'asthme au Québec (8,6%) est très similaire à celle du Canada [34].

2.1.1.2 Les facteurs de risques du développement de l'asthme

Le risque de développer l'asthme à l'âge adulte est plus élevé chez les patients vivant du stress, ayant un statut socioéconomique plus faible, étant des femmes, prenant des hormones de remplacement (œstrogènes) depuis au moins 10 ans, étant fumeurs ou étant considérés obèses, ainsi que chez les sujets étant susceptibles génétiquement [30]. Les grossesses, les infections ainsi que les expositions à certaines particules sur le lieu de travail peuvent également contribuer à l'apparition de l'asthme à l'âge adulte [30]. En 2009-2010, les trois facteurs rapportés le plus fréquemment comme étant un déclencheur des crises d'asthme selon les « Faits saillants sur l'asthme : Données tirées de l'Enquête sur les personnes ayant une maladie chronique au Canada en 2011 » sont les rhumes ou infections respiratoires (74,1%), la poussière (68,1%) et la fumée du tabac (63,8%) [33].

2.1.2 Diagnostic

Selon GINA, la première étape dans l'évaluation d'un patient souffrant possiblement d'asthme est de vérifier si les symptômes typiques d'asthme (respiration sifflante, souffle court, douleur à la poitrine et toux) sont présents. Généralement, plus d'un de ces symptômes se manifestent chez un patient asthmatique et l'apparition et l'intensité des symptômes varient au cours de la journée. Habituellement, ils sont plus intenses au lever et au coucher et peuvent être déclenchés par l'exercice, des allergènes, l'air froid et même par un rire prolongé [9].

Par la suite, il est nécessaire de confirmer la limitation du débit d'air expiratoire par la mesure de fonction pulmonaire. Chez l'adulte, un critère pour le diagnostic de l'asthme est l'amélioration de la fonction pulmonaire fixée à une augmentation du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) $> 12\%$ et > 200 ml comparativement aux valeurs de base et ce, entre 10 à 15 minutes suite à la prise de 200 à 400 mcg d'un bronchodilatateur inhalé à courte durée d'action (BACA) [9]. Le diagnostic d'asthme peut aussi être posé suite à l'augmentation du VEMS $> 12\%$ et > 200 ml après 4 semaines de traitement anti-inflammatoire ou à l'inverse, à une chute du VEMS $> 10\%$ et 200 ml au test d'exercice ou $\geq 20\%$ au test de provocation à la métacholine ou à l'histamine ou $\geq 15\%$ au test standard d'hyperventilation [9].

Une nouvelle avenue pour le diagnostic de l'asthme résiderait dans la mesure de l'oxyde nitrique exhalé (FE_{NO}), cet outil pourrait être jumelé au décompte d'éosinophiles présents dans les expectorations et à la spirométrie pour faciliter le diagnostic de l'asthme. Toutefois, la relation exacte entre la fraction FE_{NO} et la physiopathologie de l'asthme reste encore à définir [30].

2.1.3 Traitement

Idéalement, le diagnostic d'asthme chez un patient devrait être confirmé avant le début du traitement, car il est plus difficile de le poser lorsque le patient est sous traitement [9]. Selon une étude parue en 2012, la réussite d'un traitement en asthme passe par l'éducation et la participation des patients, ainsi que par l'adhésion de ces derniers à leur médication [30].

Il existe deux grandes catégories de traitements utilisés en asthme [9]. La première catégorie de traitements est appelée la médication d'entretien. Ils sont utilisés sur une base quotidienne et permettent la réduction de l'inflammation, le contrôle des symptômes et la réduction du risque d'exacerbations et l'amélioration de la fonction pulmonaire. Le traitement d'entretien devrait être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic d'asthme persistant confirmé. Les CSI sont recommandés en tant que traitement d'entretien de premier choix chez les patients souffrant d'asthme persistant. En effet, l'introduction hâtive de CSI dans le traitement du patient permet une amélioration de la fonction pulmonaire plus importante que lorsque les CSI sont introduits plus tardivement [9]. Les patients expérimentant une exacerbation alors qu'ils ne sont pas traités avec un CSI, voient une détérioration de leur fonction pulmonaire plus grande que ceux déjà traités avec un CSI [9]. L'ajout d'un BALA en combinaison avec un CSI peut être une option pour réduire les symptômes d'asthme chez le patient qui n'est pas bien maîtrisé avec une faible dose de CSI. Pour les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement de CSI, les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (ARLT) peuvent être considérés.

La deuxième catégorie de traitement en asthme se nomme la médication de secours. Ces médicaments sont prescrits pour être utilisés au besoin. Ils permettent de désamorcer les symptômes d'asthme. La diminution de l'utilisation de la médication de secours ou son arrêt, est un bon indicateur de l'atteinte de la maîtrise de l'asthme et de l'efficacité du traitement

d'entretien du patient [9]. Finalement, dans le cas d'un asthme avec symptômes persistants malgré l'utilisation des plus hautes doses du traitement d'entretien, un spécialiste pourrait ajouter au traitement du patient un ACLA, un Anti-immunoglobuline E (anti-IgE) ou encore un CSO [9].

Une série d'étapes est proposée par GINA pour le traitement des patients atteints d'asthme. La première étape du traitement de l'asthme est l'utilisation d'un médicament de secours soit un BACA en inhalation à utiliser au besoin. Les BACA sont efficaces pour le soulagement rapide des symptômes d'asthme. Si ces symptômes sont persistants, il est recommandé de débiter une dose faible de CSI en plus des BACA utilisés au besoin. Les CSI permettent de réduire les symptômes d'asthme, d'augmenter la fonction pulmonaire, d'améliorer la qualité de vie et de réduire le risque d'exacerbation, d'hospitalisation et de décès liés à l'asthme. Les CSI sont encore le traitement le plus efficace pour l'asthme chez l'adulte [30]. L'étape suivante du traitement de l'asthme chez l'adulte est l'utilisation d'une combinaison d'une faible dose de CSI et d'un BALA en ajout au BACA au besoin ou une combinaison CSI/BALA utilisée à la fois comme un traitement d'entretien et un traitement de secours [30]. Si les symptômes du patient ne sont toujours pas contrôlés avec les traitements débutés à l'étape précédente, il est alors recommandé d'utiliser une combinaison d'une dose moyenne ou élevée de CSI/BALA plus un BACA, au besoin, ou la combinaison d'une faible dose de CSI/BALA comme traitement d'entretien et un médicament de secours. Finalement, si les symptômes d'asthme persistent après avoir essayé tous les traitements décrits précédemment, le patient devrait être référé à un spécialiste et l'ajout d'un traitement d'optimisation devrait être considéré [9].

Inévitablement, les interventions pharmacologiques doivent être jumelées aux interventions non-pharmacologiques, également d'une très grande importance dans le traitement de l'asthme et dans le maintien de la maîtrise de l'asthme. Il est donc nécessaire de conscientiser le patient à l'importance d'avoir un environnement sain, d'encourager la cessation tabagique et la vaccination ainsi que d'éviter l'exposition aux allergènes à la maison et au travail [9].

2.1.4 Évaluation de la maîtrise de l'asthme

Selon une étude parue en 2012, 40 à 60% des asthmatiques auraient un mauvais contrôle de leur asthme [30]. Lors de l'évaluation de la maîtrise de l'asthme d'un patient, il est primordial de tenir compte des deux composantes que sont le contrôle des symptômes et le risque futur d'exacerbations [9]. La mesure de la fonction pulmonaire est une partie importante de l'évaluation du risque futur d'exacerbation. Elle devrait être mesurée lorsqu'un nouveau traitement est débuté, reprise 3 à 6 mois suivant le début du traitement ainsi que périodiquement par la suite. Une discordance entre les symptômes et la mesure de fonction pulmonaire devrait inciter une investigation plus approfondi [9].

Il existe trois catégories d'outils pour l'évaluation de la maîtrise de l'asthme. Premièrement, les outils simples de mesure pouvant être utilisés pour identifier rapidement les patients pour qui une évaluation plus approfondie est nécessaire, incluent le *Royal College of Physicians (RCP) Three Questions' tool* et le *30-second Asthma Test*. Deuxièmement, le *consensus-based GINA symptom control tool*, fait partie des outils catégoriques, permettant la classification des symptômes d'asthme de manière numérique, et qui, jumelé à l'évaluation des facteurs de risque d'exacerbation de l'asthme chez l'adulte (Tableau 2.1.4), peut servir de guide dans le choix de traitement [9]. Troisièmement, il existe aussi des outils de classification numérique du contrôle de l'asthme, tels que l'*Asthma Control Questionnaire (ACQ)* et l'*Asthma Control Test (ACT)*, permettant de faire la distinction entre différents niveaux de contrôle des symptômes de l'asthme [9]. Les outils numériques sont généralement plus sensibles aux changements dans le contrôle des symptômes de l'asthme, comparativement aux outils catégoriques.

Tableau 2.1.4 Facteurs de risque d'exacerbation de l'asthme chez l'adulte.

Avoir au moins un de ces facteurs de risque augmente le risque d'exacerbation même si les symptômes de l'asthme sont sous contrôle.
Mauvais contrôle des symptômes d'asthme <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes diurnes d'asthme plus de 2 fois/semaine • Réveil nocturne causé par l'asthme • Utilisation de la médication de secours plus de 2 fois/semaine • Limitation des activités causée par l'asthme
Utilisation élevée de BACA (augmentation de la mortalité si >1 inhalateurs x 200-doses/mois)
Utilisation inadéquate de CSI (non prescrit, mauvaise adhésion ou mauvaise technique d'inhalation)
VEMS < 60% de la valeur prédite
Problèmes psychosociaux ou socioéconomiques majeurs
Exposition à la cigarette et/ou à des allergènes
Comorbidités tels que l'obésité, rhinosinusite, allergies à la nourriture confirmées
Éosinophilie sanguine ou dans les expectorations
Grossesse
Intubation ou soins intensifs pour asthme
≥ 1 exacerbation sévère dans les 12 derniers mois

*Ce tableau est adapté des lignes directrices GINA 2014 (7), chapitre 2, p.17 Box 2-2.

2.1.4.1 Évaluation du contrôle de l'asthme par le *consensus-based GINA symptom control tool*

Cet outil catégorique, permettant l'évaluation de la manifestation des symptômes d'asthme, se présente sous forme d'un court questionnaire. Le patient doit répondre à quatre questions concernant la fréquence de ses symptômes d'asthme dans les quatre dernières semaines : 1) Avez-vous eu des symptômes diurne d'asthme plus de deux fois par semaine? 2) Vous êtes-vous réveillé à cause de votre asthme durant la nuit? 3) Avez-vous utilisé votre médication de secours plus de deux fois par semaine ? 4) Avez-vous été limité dans vos activités à cause de votre asthme? Le patient est considéré avoir un bon contrôle s'il répond non à chacune des questions. Si le patient répond 'oui' à une ou deux de ces questions, il obtient un score entre 1 et 2 et est considéré comme ayant un contrôle partiel de ses symptômes d'asthme. Si le patient répond 'oui' à trois ou à la totalité des questions, il obtient un score variant entre 3 et 4 et est considéré avoir une mauvaise maîtrise de sa maladie [9].

2.1.4.2 Évaluation du contrôle de l'asthme par l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ)

Selon la version du questionnaire ACQ utilisée, ce dernier comporte entre cinq et sept questions (ACQ-5, ACQ-6 et ACQ-7). Chacune des versions contient cinq questions concernant les symptômes d'asthme alors que, l'ACQ-6 et l'ACQ-7 incluent en plus une question sur l'utilisation de médicaments de secours et l'ACQ-7 ajoute aussi une mesure du VEMS. Un score de 0 à 6 est obtenu pour chacune des questions individuellement. Le score final de l'ACQ est calculé par la moyenne des réponses aux cinq, six ou sept questions. Il varie donc entre 0 et 6 et l'obtention d'un score élevé indique un mauvais contrôle de l'asthme. L'obtention d'un score entre 0 et 0,75 indique un très bon contrôle des symptômes d'asthme alors qu'un score plus grand que 1,5 indique un mauvais contrôle des symptômes d'asthme. Un changement dans la mesure de la maîtrise de l'asthme est considéré important lorsqu'il est d'au moins 0,5 [9].

2.1.4.3 Évaluation du contrôle de l'asthme par l'*Asthma Control Test* (ACT)

L'ACT inclut quatre questions concernant les symptômes d'asthme et la médication de secours ainsi qu'une auto-évaluation du niveau de contrôle de l'asthme par le patient. Le score varie entre 5 et 25 et l'obtention d'un score élevé indique ici que les symptômes de l'asthme sont bien contrôlés (20-25). Les patients obtenant un score entre 16 et 20 sont considérés comme ayant un plus ou moins bon contrôle de leur asthme et les patients avec un score variant entre 5 et 15, sont considérés comme ayant un mauvais contrôle de leur asthme. Un changement dans la mesure de la maîtrise de l'asthme est considéré important lorsqu'il est d'au moins trois points [9].

2.1.5 Utilisation des services de santé en asthme

Malgré la diminution de la mortalité liée à l'asthme depuis 1996, la morbidité et l'utilisation des services de santé associée à cette maladie continuent d'augmenter [30]. Aux États-Unis, on compte 12.3 millions de visites en clinique, 504 000 hospitalisations et 2 millions de visites à l'urgence par année, pour l'asthme [30]. Au Canada, l'asthme est la première cause d'hospitalisation et chaque année, 146 000 visites à l'urgence sont reliées à l'asthme [35]. On remarque une diminution de la mortalité et des hospitalisations depuis les dernières années, mais le fardeau économique reste présent malgré tout [36].

2.1.5.1 Coût de l'utilisation des services de santé en asthme

Aux États-Unis, les coûts annuels liés à l'asthme sont d'environ 15 milliards de dollars Américain et 80% de ces coûts directs sont engendrés par 10-20% des asthmatiques [30]. En 2011 au Canada, l'asthme a engendré des coûts de 1,8 milliard de dollars [37].

2.2 MPOC

2.2.1 Définition

Selon GOLD, la MPOC est définie comme une maladie que l'on peut prévenir et traiter [4, 17] et qui est caractérisée par une limitation du débit d'air persistante, généralement progressive et associée à une réponse inflammatoire chronique amplifiée, des voies respiratoires, lors du contact avec des particules toxiques ou des gaz [4, 18]. La Société canadienne de thoracologie définit la MPOC comme « un trouble respiratoire causé en grande partie par le tabagisme et caractérisé par une obstruction progressive et partiellement réversible des voies respiratoires, l'hyperinflation pulmonaire, des manifestations systémiques et des exacerbations dont la fréquence et la gravité vont en augmentant ». Le processus inflammatoire de la MPOC est différent de celui de l'asthme [14].

2.2.1.1 La prévalence de la MPOC

La MPOC est une maladie dont la prévalence augmente avec l'âge. Aux États-Unis, 6,6 % des gens âgés entre 45 et 54 ans sont atteints de la MPOC alors que la prévalence de cette maladie chez les gens âgés de plus de 64 ans augmente à 12% [38]. Au Canada tout comme au Québec, la prévalence de la MPOC est d'environ 4% [3], dans la population âgée de 35 ans à 79 ans [39].

2.2.1.2 Les facteurs de risque du développement de la MPOC

Le tabagisme est le principal facteur de risque pour le développement de la MPOC, mais il en existe d'autres, puisque certaines études ont démontré que des patients non-fumeurs ont développé la maladie [4, 17, 18, 32]. L'exposition environnementale ou occupationnelle à certains agents chimiques ou toxiques, l'âge avancé, le genre masculin [17], le statut socioéconomique plus faible, l'hypermotilité bronchique et l'asthme, la bronchite chronique

et les infections, sont des facteurs de risques ayant été associés, au développement de la MPOC dans des études épidémiologiques [4].

2.2.2 Diagnostic

Les principaux symptômes pouvant mener au diagnostic de MPOC chez un patient sont une dyspnée progressive, chronique et aggravée par l'effort, ainsi qu'une toux et une production de mucus pouvant varier de manière quotidienne [4]. Afin de poser le diagnostic, il est nécessaire d'avoir les résultats du test de spirométrie du patient. Le critère diagnostic de la MPOC est un ratio post-bronchodilatateur VEMS/ capacité vitale forcée (CVF) $< 0,7$ post-bronchodilatateur, indiquant une limitation du débit d'air persistant [4, 40, 41]. De plus, l'histoire médicale générale, le statut tabagique, les antécédents médicaux (asthme, allergies, sinusites, polypes nasales), l'historique familiale des maladies respiratoires et la présence de comorbidités doivent être détaillés [4, 41].

2.2.3 Traitements

Deux types de traitements sont disponibles pour soulager les symptômes liés à la MPOC. Les traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques. La cessation tabagique est l'intervention non-pharmacologique procurant le plus de bénéfice pour le patient et pouvant freiner la progression de la maladie [4]. Plusieurs outils sont mis à la disposition du patient pour l'aider à cesser de fumer.

Les symptômes cliniques peuvent également être contrôlés par des thérapies pharmacologiques. La première intervention est habituellement un traitement d'entretien, soit un BALA ou un ACLA. Lorsqu'un patient a au moins deux épisodes d'exacerbation dans la même année, ou qu'il est hospitalisé suite à une exacerbation la prescription d'un CSI/BALA est recommandée, en plus de l'ACLA. Les CSO, la théophylline et les antibiotiques peuvent être utilisés sur une courte période de temps, lors d'exacerbations [4].

Plusieurs patients sont éligibles à la réadaptation pulmonaire. Cela permet de réduire les symptômes liés à la maladie, d'améliorer la qualité de vie du patient et d'augmenter sa capacité physique et psychologique afin que celui-ci puisse vaquer à ses activités quotidiennes [4]. Certains patients atteints d'une MPOC très sévère et qui sont hypoxémiques peuvent avoir accès à l'oxygénothérapie à domicile [4].

2.2.4 Évaluation de la maîtrise de la MPOC

Le but du traitement de la MPOC est de réduire les symptômes du patient ainsi que les risques d'exacerbation [4]. Les symptômes et la mesure objective de la fonction pulmonaire devraient être évalués sur une base régulière, car les patients ont tendance à s'adapter à leurs symptômes. Donc, si l'évaluation des symptômes n'est pas faite à chaque visite chez le médecin, les patients, s'étant adaptés à leurs symptômes incommodants, ne voient plus l'importance de les rapporter à leur médecin lors de leur visite [42].

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients MPOC et peuvent compliquer la gestion de la maladie et même amplifier le sentiment d'invalidité du patient [4]. L'impact de la MPOC sur le patient peut être différent à l'intérieur d'un groupe de patients partageant le même degré de sévérité de la maladie. Il est donc important que l'évaluation de la maîtrise de la MPOC ne soit pas basée uniquement sur la mesure de la fonction pulmonaire.

Pour évaluer les symptômes du patient et la qualité de vie spécifique à la MPOC, il existe plusieurs questionnaires. Le *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ) et le *Saint-Georges Respiratory Questionnaire* (SGRQ) sont des questionnaires évaluant la qualité de vie des patients de manière complète, mais sont difficiles à utiliser en clinique puisqu'ils comportent plusieurs questions. Par contre, le *COPD Assessment Test* (CAT) et le *COPD Control Questionnaire* (CCQ) ont été développés précisément pour l'usage en clinique [4].

Selon une étude réalisée aux Pays-Bas, il serait plus justifié et efficace d'utiliser le CCQ ou le CAT, puisqu'ils évaluent les symptômes, l'état de santé et la fonction pulmonaire du patient et permettent ainsi d'évaluer la maîtrise de la MPOC [42].

2.2.2.1 COPD Assessment Test (CAT)

Le CAT est un questionnaire unidimensionnel évaluant 8 items, en lien avec la dépréciation de l'état de santé des patients atteints de la MPOC [4]. Il est disponible et validé dans plusieurs langues. Le résultat de cet outil varie entre 0 et 40. Si le résultat du patient est plus petit que 10, cela signifie que la MPOC a un faible impact sur la dépréciation de l'état de santé du patient. Si le résultat se situe entre 10 et 20, l'impact sur la dépréciation de l'état de santé du patient est qualifié de moyen alors que si le résultat se situe entre 21 et 30 il est qualifié d'élevé. Finalement, un résultat au-dessus de 30 indique que l'impact de la maladie sur la dépréciation de l'état de santé du patient est très élevé [43].

2.2.2.2 COPD Control Questionnaire (CCQ)

Le CCQ est un questionnaire auto-administré de 10 items développé pour mesurer le contrôle clinique des patients atteints de MPOC. Il est, lui aussi disponible en plusieurs langues, court et facile à utiliser [4]. Il est divisé en trois catégories : symptômes (4 items), état fonctionnel (4 items) et état de santé psychologique (2 items) [44]. Chaque question est évaluée sur une échelle à 7 choix, avec un pointage variant de 0 à 6. Le résultat total est calculé en additionnant le pointage de chacune des questions et en divisant ce total par 10. Un résultat inférieur à 1 indique un statut de santé acceptable. Un résultat ≥ 1 mais inférieur à 2 indique un état de santé acceptable uniquement chez les patients avec une MPOC modérée à sévère. Les patients avec un score ≥ 2 mais inférieur à 3 sont considérés comme ayant un état de santé non stable et les patients avec un score ≥ 3 comme ayant un état de santé très instable [44].

2.2.2.3 Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC)

L'échelle mMRC est un outil unidimensionnel comportant des questions sur l'essoufflement du patient selon cinq niveaux. Elle permet de situer le statut fonctionnel d'un patient selon une échelle dont les valeurs varient de 0 (essoufflé seulement après un exercice ardu) à 4 (trop essoufflé pour quitter la maison ou lorsque je m'habille ou me déshabille) [42].

2.2.5 Utilisation des services de santé en MPOC

La MPOC est une cause majeure de mortalité et de morbidité à l'échelle planétaire [42]. C'est la troisième cause de décès dans le monde [45] et d'ici 2020, la MPOC sera la 3^e cause de décès au Canada [32]. Une étude réalisée aux États-Unis indique que la durée moyenne de séjour en centre hospitalier chez des patients souffrant de la MPOC est de 11,2 jours [46]. En 2008, la durée moyenne d'une hospitalisation pour la MPOC au Canada était de 10 jours [14].

Une revue systématique de la littérature sur le fardeau de la MPOC au Canada, parue en 2015 rapporte que 23 études sur les 58 répertoriées ont évalué les visites à l'urgence des patients MPOC. Le nombre de visite à l'urgence par patient par année, rapporté dans ces études varie entre 0,1 et 2,2. [32]. Cette même étude rapporte qu'entre 7,2 et 63,2% des patients MPOC ont visité l'urgence sur des périodes d'étude variant entre 1 et 10 ans [32]. L'hospitalisation était l'issue principale de 38 études sur les 58 répertoriées. Le nombre moyen annuel d'hospitalisations variait entre 0 et 1,5 avant l'entrée dans l'étude et entre 0 et 5,19 à la fin de l'étude [32]. Concernant les visites en clinique, 24 études ont rapportées cette issue comme objectif principal. Le nombre annuel de visite en clinique chez les patients MPOC, variaient entre 1,7 et 28 visites [32].

2.2.5.1 Coût de l'utilisation des services de santé en MPOC

Au Canada, en 2008, le coût associé à un séjour à l'hôpital (10 jours) pour la MPOC était de 10 000\$ et le coût annuel total lié à la MPOC était de 1,5 milliards de dollars [14]. Aux États-Unis, en 2010, les coûts directs de soins de santé et les coûts totaux pour la MPOC étaient estimés à 29,5 milliards et 49,9 milliards respectivement, et que 13,2 milliards étaient spécifiquement associés aux soins en milieu hospitalier [17]. Selon une revue systématique de la littérature parue en 2015, le coût total moyen de la MPOC variait entre 2 444,17\$ et 4 391,16\$ par patient par année selon une perspective de coût axée sur le patient, et entre 3 910,39\$ et 6 693,37\$ selon une perspective sociétale [32].

2.3 ACOS

2.3.1 Définition

La définition de l'ACOS la plus précise jusqu'à ce jour résulte d'une collaboration des consensus GOLD et GINA. Ils décrivent l'ACOS comme une limitation du débit d'air caractérisée par le partage de certaines caractéristiques de l'asthme et de la MPOC, chez un même individu [4]. Avant la venue de cette définition, plusieurs études ont défini l'ACOS en utilisant leur propre définition de la maladie et celle-ci variait inévitablement d'une étude à l'autre. Afin de définir le phénomène de l'ACOS, plusieurs critères ont été utilisés dans les différentes études.

Le premier critère utilisé pour définir l'ACOS en recherche est la mesure de la fonction pulmonaire. Parmi les différentes études, deux définitions distinctes ont été utilisées : 1) un ratio VEMS/CVF post-bronchodilatateur $< 0,7$ et une augmentation du VEMS ou du CVF d'au moins 200 ml et 12% [11, 47-50]; 2) un ratio VEMS/CVF $< 0,7$ et un VEMS $< 80\%$ de la valeur prédite post-bronchodilatateur et un diagnostic d'asthme rapporté par le patient [11, 23, 51] ou des caractéristiques liées à l'asthme telles que la toux, une respiration sifflante, des essoufflements épisodiques et une douleur à la poitrine pire le soir ou le matin [11, 24]. Un diagnostic d'asthme et de MPOC rapporté par le patient est le second critère utilisé dans les études pour définir l'ACOS. Ce dernier est interrogé, par l'entremise d'un entretien en personne ou d'un questionnaire, sur la possibilité d'avoir reçu dans le passé un diagnostic d'asthme et/ou de MPOC [24, 47, 52-55].

Les diagnostics d'asthme et de MPOC enregistrés dans les bases de données administratives sont le troisième critère utilisé pour définir l'ACOS. Dans ce cas-ci, les auteurs ont utilisé la classification internationale des maladies (CIM) CIM-9 et CIM-10 enregistrés dans les bases de données administratives. Pour être identifiés comme ACOS, les patients devaient avoir un code diagnostic d'asthme et un code diagnostic de MPOC enregistrés dans les banques de données pour être considéré comme ACOS [56, 57]. Une équipe de recherche de la Corée du Sud et une de la Finlande ont ajouté un critère de diagnostic basé sur l'utilisation des médicaments [46, 58], en plus des codes CIM-9 et CIM-10. Pour ce faire, ils ont regardé les réclamations enregistrées

pour les médicaments utilisés en asthme si le patient avait un code diagnostique d'asthme et pour les médicaments utilisés en MPOC s'il avait un code diagnostique de MPOC.

Les membres d'une équipe de recherche en provenance de l'Espagne, reconnaissent que la définition de l'ACOS proposée par le consensus GINA et GOLD pourrait être un point de départ intéressant pour la mise en place d'une définition plus précise [20, 59]. L'imprécision de la définition actuelle et sa grande variabilité dans les différentes études publiées jusqu'à ce jour, causent des difficultés lors de l'interprétation et de la comparaison de leurs résultats. Selon une équipe de chercheurs coréens, une bonne définition de l'ACOS devrait être basée à la fois sur des critères de spirométrie et des critères cliniques de l'asthme et de la MPOC [60].

Une étude parue en 2015 rapporte qu'entre 15 et 55% des patients souffrant de la MPOC seraient également atteints d'asthme [61]. Récemment, une étude a évalué la présence de critères spécifiques associés à l'asthme chez des patients souffrant de la MPOC, afin d'évaluer le pourcentage de patients MPOC souffrant plutôt d'ACOS [62]. Sur les 831 patients souffrant de la MPOC, 15% ont rencontré les critères de définition de l'ACOS selon le consensus GINA et GOLD. Les patients devaient remplir un critère majeur (diagnostic antérieur d'asthme ou une réponse au BACA de plus de 15% et 400 ml), ou deux critères mineurs (IgE > 100 UI, histoire d'atopie, deux réponses séparées au bronchodilatateur salbutamol >12 % et 200 ml ou éosinophilie sanguine > 5%) [62].

2.3.2 Diagnostic

Actuellement, il n'existe aucun critère universel pour le diagnostic de l'ACOS [20]. Toutefois, dans le but de guider les professionnels de la santé dans la reconnaissance de l'ACOS, les consensus GOLD et GINA proposent une approche pour le diagnostic de l'ACOS.

Selon les consensus GINA et GOLD, la première étape qui permet de poser le diagnostic de l'ACOS consiste à faire l'évaluation complète de la condition du patient afin de s'assurer que celui-ci est réellement atteint d'une maladie respiratoire. La vérification des antécédents médicaux du patient (toux, asthme, tabagisme, utilisation de corticostéroïdes), l'évaluation

physique et radiologique du patient ainsi que l'utilisation de quelques questionnaires sont les composantes évaluées lors de l'investigation d'une maladie respiratoire. La deuxième étape vise à s'assurer de l'exactitude du diagnostic de la maladie (asthme, MPOC, ACOS) chez les patients d'âge adulte. Pour aider au diagnostic, une grille d'évaluation des symptômes est proposée par GINA et GOLD, afin de répertorier les caractéristiques s'apparentant à celles de l'asthme et à celles de la MPOC. Ensuite, le consensus propose de comparer le nombre de caractéristiques en faveur de l'asthme avec celui en faveur de la MPOC et si ces nombres sont similaires, alors le diagnostic d'ACOS devrait être considéré (Tableau 2.3.2.1). La troisième étape a pour but de confirmer l'obstruction des voies respiratoires à l'aide d'un test de spirométrie. Toutefois, la méthode de mesure de la fonction pulmonaire ne permet pas de distinguer l'asthme avec une obstruction fixe, la MPOC et l'ACOS (Tableau 2.3.2.2). Finalement, lorsque le diagnostic est trop difficile à poser, les patients peuvent être référés pour des investigations plus spécialisées (Tableaux 2.3.2.3 et 2.3.2.4).

Tableau 2.3.2.1 : Caractéristiques habituelles de l'asthme, de la MPOC et de l'ACOS.

Caractéristiques	Asthme	MPOC	ACOS
Âge	Début habituellement à l'enfance mais peut débuter à n'importe quel âge.	Habituellement après l'âge de 40 ans.	Habituellement à partir de 40 ans mais les symptômes peuvent apparaître à l'enfance ou au début de l'âge adulte.
Symptômes respiratoires	Les symptômes peuvent varier dans le temps (au jour le jour ou sur une longue période) et limitent les activités. Souvent déclenchés par l'exercice, les émotions (rire), la poussière ou les expositions aux allergènes.	Symptômes chroniques habituellement continus, particulièrement durant l'exercice, avec de meilleurs et de moins bons jours.	Les symptômes respiratoires, y compris la dyspnée à l'effort sont persistants, mais la variabilité peut être importante.

Caractéristiques	Asthme	MPOC	ACOS
Fonction pulmonaire	Limitation du débit d'air variable, actuel et/ou historique. Ex : réversibilité avec prise de bronchodilatateurs, Hyperréactivité bronchique	Le VEMS peut s'améliorer de manière modeste avec la médication, mais le ratio VEMS/CVF est < 0,7 même après l'utilisation de bronchodilatateurs.	La limitation du débit d'air n'est pas entièrement réversible, mais souvent avec une variabilité courante ou historique.
Fonction pulmonaire entre les symptômes	La fonction pulmonaire peut être normale entre les symptômes.	Limitation du débit d'air persistant.	Limitation du débit d'air persistant.
Passé/Historique familial	Plusieurs patients ont des allergies et un historique personnel d'asthme à l'enfance et/ou un historique familial d'asthme.	Historique d'exposition à des particules et des gaz toxiques (tabac, biocombustibles).	Historique fréquente d'asthme (courante ou passée) diagnostiquée par un médecin, des allergies et un historique familial d'asthme et/ou un historique d'exposition à des particules toxiques.
Évolution	Souvent s'améliore spontanément ou avec un traitement, mais peut aussi résulter en une limitation du débit d'air fixe.	Généralement, une lente progression au fil des ans, malgré les traitements.	Les symptômes sont réduits en partie par les traitements. La progression est normale et les besoins en traitement sont élevés.
Radiographie thoracique	Habituellement normal.	Hyperinflation sévère et autres changements de la MPOC.	Semblable à la MPOC.
Exacerbations	Peuvent se produire, mais le risque d'exacerbation est réduit considérablement avec un traitement.	Peuvent être réduits par un traitement. Si le patient présente des comorbidités, celles-ci contribuent au risque d'exacerbation.	Les exacerbations sont plus fréquentes qu'en MPOC mais peuvent être réduites par un traitement. Les comorbidités peuvent contribuer à

Caractéristiques	Asthme	MPOC	ACOS
			la détérioration des symptômes.
Inflammation des voies respiratoires	Éosinophiles et/ou neutrophiles.	Neutrophiles dans les expectorations, lymphocytes dans les voies respiratoires. Peuvent avoir une inflammation systémique.	Éosinophiles et/ou neutrophiles dans les expectorations.

*Ce tableau est adapté des lignes directrices GINA 2014 (7), chapitre 5, p.77 Box 5-2a.

Tableau 2.3.2.2 : Caractéristiques favorisant l'asthme ou la MPOC^a.

Caractéristiques	Favorise l'asthme	Favorise la MPOC
Âge	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparition avant l'âge de 20 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparition après l'âge de 40 ans.
Symptômes respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation des symptômes selon les minutes, les heures et les jours. ▪ Les symptômes sont pires durant la nuit ou tôt le matin. ▪ Les symptômes déclenchés par l'exercice, les émotions (incluant le rire), la poussière et l'exposition aux allergènes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistance des symptômes malgré les traitements. ▪ Bons et mauvais jours, mais toujours des symptômes quotidiens et une dyspnée à l'effort. ▪ Toux chronique et expectoration précédant l'apparition de la dyspnée.
Fonction pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enregistrement d'une obstruction des voies respiratoires variable (spirométrie, débit de pointe). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enregistrement d'une obstruction des voies respiratoires persistante (ratio VEMS/CVF < 0.7 post-bronchodilatateurs).
Fonction pulmonaire entre les symptômes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fonction pulmonaire normale entre les périodes de symptômes. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fonction pulmonaire anormale entre les périodes de symptômes.

Caractéristiques	Favorise l'asthme	Favorise la MPOC
Passé/Historique familial	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic d'asthme antérieur posé par un médecin. ▪ Histoire familiale d'asthme et autres conditions allergiques (rhinites allergiques ou eczéma). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostic de MPOC de bronchite chronique ou d'emphysème, posé antérieurement par un médecin. ▪ Exposition élevée à des facteurs de risque : fumée de cigarette, biocombustible.
Évolution	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune aggravation des symptômes au cours du temps. Les symptômes varient de manière saisonnière ou d'année en année. ▪ Peut s'améliorer spontanément ou répond immédiatement aux bronchodilatateurs ou aux CSI sur une période d'une semaine. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les symptômes s'aggravent lentement ou cours du temps. ▪ Les bronchodilatateurs à action rapide ne procurent qu'un soulagement limité.
Radiographie thoracique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normale. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperinflation sévère.

*Ce tableau est adapté des lignes directrices GINA 2014 (7), chapitre 5, p.77 Box 5-2b.

a. Ces caractéristiques, lorsque présentes, permettent une meilleure identification de l'asthme et de la MPOC. Pour chaque patient, compter le nombre d'éléments encadrés dans chacune des colonnes. Si ce nombre est ≥ 3 soit pour l'asthme ou pour la MPOC, alors ce diagnostic est suggéré. Si le nombre de caractéristiques est similaire entre les deux colonnes, le diagnostic d'ACOS est suggéré.

Tableau 2.3.2.3 : Mesures de spirométrie en asthme, MPOC et ACOS.

Mesures de spirométrie	Asthme	MPOC	ACOS
VEMS/CVF pré ou post-BD, normal	Compatible avec le diagnostic.	Pas compatible avec le diagnostic.	Pas compatible sauf s'il y a d'autres évidences d'obstruction chronique des voies respiratoires.
VEMS/CVF < 0,7 post-BD	Indique une obstruction des voies respiratoires mais peut s'améliorer spontanément ou sous traitement.	Requis pour le diagnostic (GOLD).	Habituellement présent.
VEMS \geq 80% de la valeur prédite	Compatible avec le diagnostic (bon contrôle de l'asthme ou intervalle entre les symptômes).	Compatible avec la classification GOLD d'une obstruction légère des voies respiratoires (catégorie A ou B) si le ratio VEMS/CVF post-BD < 0,7.	Compatible avec un diagnostic d'ACOS léger.
VEMS < 80% de la valeur prédite	Compatible avec le diagnostic. Facteur de risque pour les exacerbations.	Un indicateur de sévérité d'obstruction bronchique et un risque pour des événements futurs (mortalité et exacerbations de la MPOC).	Un indicateur de sévérité d'obstruction bronchique et un risque pour des événements futurs (mortalité et exacerbations).
Augmentation du VEMS post-BD \geq 12% et 200 ml de la valeur de départ (réversibilité de l'obstruction bronchique)	Habituel à un moment donné dans l'évolution de l'asthme, mais peut ne pas arriver si l'asthme est bien contrôlée.	Commun et plus probable si le VEMS est faible. L'ACOS devrait aussi être considéré.	Commun et plus probable si le VEMS est faible. L'ACOS devrait aussi être considéré.

Mesures de spirométrie	Asthme	MPOC	ACOS
Augmentation du VEMS post-BD \geq 12% et 400 ml de la valeur de départ (réversibilité marquée)	Probabilité d'asthme élevée.	Inhabituel en MPOC. Considérer l'ACOS.	Compatible avec le diagnostic d'ACOS.

* Ce tableau est adapté des lignes directrices GINA 2014 (7), chapitre 5, p.78 Box 5-3.

ACOS : Asthma-COPD Overlap Syndrome; BD : bronchodilatateur; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde; CVF : Capacité vitale forcée; GOLD : Global initiative for Obstructive Lung Disease

Tableau 2.3.2.4 : Investigations spécialisées parfois utilisées pour distinguer l'asthme et la MPOC.

	Asthme	MPOC
Test de fonction pulmonaire		
Capacité de diffusion au monoxyde de carbone (DLCO)	Normale (ou légèrement élevée).	Souvent réduite.
Gaz artériel sanguin	Normal entre les exacerbations.	Dans une forme sévère de MPOC, peut être chroniquement anormal entre les exacerbations.
Hyperréactivité bronchique	Pas utile en soi pour distinguer l'asthme de la MPOC. Par contre, un niveau élevé d'hyperréactivité bronchique favorise le diagnostic d'asthme.	
Imagerie		
CT-scan haute résolution	Habituellement normal, mais une rétention d'air et un épaissement de la paroi bronchique peuvent être observés.	Faible atténuation démontrant soit une rétention d'air ou alors une quantification des changements emphysémateux peut être faite; un épaissement de la paroi bronchique et des caractéristiques d'hypertension pulmonaire peuvent être détectés.
Biomarqueurs inflammatoires		
Tests d'allergies (IgE spécifique et/ou tests cutanés)	Augmente légèrement la probabilité d'asthme; non essentiel au diagnostic.	Conforme à la prévalence de base; n'exclut pas le diagnostic de MPOC.

	Asthme	MPOC
Fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO)	Un taux élevé (<50 ppb) chez les non-fumeurs appui le diagnostic d'une inflammation éosinophilique des voies respiratoires.	Habituellement normal. Faible chez les fumeurs actifs.
Éosinophiles sanguins	Appui un diagnostic d'asthme.	Peut être présent durant les périodes d'exacerbations.
Expectorations : analyse des cellules inflammatoires	Rôle non défini en ce qui concerne le diagnostic différentiel au niveau des populations à grande échelle.	

*Ce tableau est adapté des lignes directrices GINA 2014 (7), chapitre 5, p.81 Box 5-5.

Outre les consensus internationaux, quelques études ont investigué différentes approches pour le diagnostic de l'ACOS. Une première étude parue en 2015, rapporte des critères diagnostiques de l'ACOS établis par des pneumologues espagnols. Les trois critères considérés les plus importants sont les éosinophiles dans les expectorations (80,8%), un test de bronchodilatation très positif, c'est-à-dire une amélioration du VEMS $\geq 15\%$ et 400 ml comparativement aux valeurs de base (69,2%), et une histoire d'asthme avant l'âge de 40 ans (65,4%). Environ 65% des spécialistes affirment que le critère le plus facilement applicable en clinique est l'amélioration du VEMS [20].

Une seconde étude propose une approche graduelle du diagnostic de l'ACOS par essai d'une combinaison de traitements chez les patients déjà diagnostiqués avec l'asthme. Les auteurs suggèrent un essai de trois à six mois de traitement avec une combinaison BALA/CSI avec possibilité d'ajout d'un ACLA selon le besoin du patient. Selon eux, si la limitation du débit d'air persiste après la période d'essai, le diagnostic d'ACOS pourrait être posé. Les auteurs mentionnent toutefois, que la durée de la période d'essai ainsi que la médication et la dose pourraient être redéfinies avant l'application de cette méthode, si nécessaire.

Un groupe de recherche a rapporté que le diagnostic des maladies respiratoires, particulièrement celui de l'ACOS, est difficile en soins de première ligne car les outils diagnostiques ne sont pas toujours accessibles pour tous. Entre-autres, les médecins généralistes travaillant en soins de première ligne n'ont pas souvent accès aux tests de fonction pulmonaire. Il est donc difficile pour eux de poser un diagnostic précis.

Une équipe de recherche mentionne que malgré l'incertitude dans les critères diagnostiques de l'ACOS, il est important de se rappeler que la MPOC est sous-diagnostiquée chez les personnes âgées. De ce fait, les patients présentant un chevauchement d'asthme et de MPOC présentent un risque plus élevé d'être faussement diagnostiqué avec un syndrome obstructif en utilisant un ratio VEMS/CVF $< 0,7$, tel que suggéré dans le consensus GOLD [22].

2.3.3 Traitement

2.3.3.1 Choix du traitement optimal

Actuellement, il n'existe pas de consensus universel pour le choix du traitement de l'ACOS. La majorité du temps, les patients souffrant de ce syndrome sont exclus des études cliniques évaluant l'efficacité des médicaments pour traiter l'asthme et la MPOC [20]. Un traitement optimal de l'ACOS devrait englober plusieurs composantes de la maladie telles que l'éducation du patient, la cessation tabagique, l'évitement des allergènes, la vaccination, la réadaptation pulmonaire ainsi que la gestion des comorbidités [4, 63]. Selon les consensus GINA et GOLD, il est recommandé de traiter initialement un patient atteint d'ACOS avec la combinaison d'un CSI et d'un BALA [4].

Certaines études réalisées jusqu'à présent, une étude de cohorte prospective [24], une étude transversale [23], deux revues de la littérature [26, 64] et deux études qualitatives de type groupe de discussion [20, 27], ont évalué la prise de médicaments chez les patients ACOS de manière observationnelle et suggèrent l'utilisation des CSI pour le soulagement des symptômes liés à l'ACOS puisque ces patients, tout comme les asthmatiques, ont souvent un taux plus élevé de cellules inflammatoires de type éosinophiles. Deux études parues en 2015 mentionnent que les patients souffrant d'ACOS pourraient bénéficier d'une combinaison CSI/BALA comme

traitement initial [63] [65], mais une précise que ces bénéfices devraient être confirmés par des études cliniques randomisées contrôlées [63]. De plus, il est rapporté dans une étude que les patients pourraient être traités avec un ACLA s'ils ont une dyspnée considérée significative, c'est-à-dire un score >1 sur l'échelle modifiée de dyspnée du *Medical Research Council* (mMRC) [63].

Six études ont quant à elles, évaluées concrètement la prise de médicaments pour le traitement de l'ACOS. Les résultats d'une étude clinique prospective, multicentrique (Belgique, Canada, France, Allemagne, Pays-Bas, Danemark, Italie et Afrique du Sud), randomisée, contrôlée, avec groupe un placebo menée à double-insu et en parallèle, révèle que le tiotropium 18 mcg semble efficace et sécuritaire pour le traitement des patients ACOS (N=272) [66].

Deux études sur les six mentionnées précédemment ont comparé l'utilisation des médicaments entre les patients asthmatiques et ACOS [11, 48]. Une étude réalisée en Australie a démontré qu'il n'y avait aucune différence dans la prise de CSI chez les patients asthmatiques et les patients ACOS [11]. Une étude de cohorte rétrospective, réalisée en Finlande a évalué différentes fréquences d'utilisation des médicaments de secours : 1) 1 fois par semaine, 2) deux à quatre fois par semaine, 3) une fois par jour, 4) au moins 2 fois par jour et 5) aucune utilisation. Lorsque les patients ACOS ont été comparés aux patients du groupe asthme, leur utilisation des médicaments de secours pour les catégories 1, 3 et 5 était plus faible alors que pour les catégories 2 et 4, leur utilisation des BACA était plus élevée [48].

Des six études mentionnées précédemment, quatre ont comparé l'utilisation des médicaments entre les patients MPOC et ACOS. Deux études transversales, une réalisée aux États-Unis [51] et l'autre en Amérique latine [47], n'ont démontré aucune différence dans la prise de CSI entre les patients MPOC et ACOS. Cependant, selon une étude de la Corée du Sud, les patients ACOS utiliseraient significativement plus de combinaisons CSI/BALA et d'ACLA que les patients MPOC [58]. une étude finlandaise a démontré que les patients ACOS utilisaient plus les BACA que les patients atteints de MPOC, et que les patients asthmatiques utilisaient plus les BACA que les patients ACOS [48]. Cette étude est la seule qui a comparé l'utilisation des BACA à la

fois entre les patients atteints d'asthme, de MPOC et d'ACOS, mais sans toutefois regarder l'utilisation des autres médicaments prescrits en MPOC.

2.3.3.2 Efficacité des médicaments pour traiter l'ACOS

À ce jour, une seule étude clinique a évalué l'efficacité et l'innocuité du tiotropium 18 mcg pris 1 fois par jour, chez des patients souffrant d'ACOS. Parue en 2007, cette étude a un devis multicentrique (Allemagne, Afrique du Sud, Belgique, Danemark, Canada, France, Italie, Pays-Bas), randomisé, à double aveugle et contrôlé par placebo. Un groupe était exposé au tiotropium 18 mcg une fois par jour et l'autre groupe n'était pas exposé. Tous les patients de l'étude étaient atteints d'ACOS et devaient continuer leur médication habituelle sauf pour les anticholinergiques inhalés. L'amélioration du VEMS et du CVF chez les patients traités avec tiotropium, comparé aux patients sous placebo était de 188 ± 25 mL et 254 ± 37 mL respectivement [66]. Les auteurs de cette étude mentionnent que le tiotropium permet une amélioration de la fonction pulmonaire, procure des bénéfices au niveau du soulagement des symptômes du patient, et diminue la prise de salbutamol au besoin [66].

2.3.4 Évaluation de la maîtrise de l'ACOS

Actuellement, aucune étude n'a rapporté avoir évalué la maîtrise de l'ACOS. Toutefois, une étude a évalué la qualité de vie des patients souffrant d'ACOS.

2.3.4.1 Évaluation de la qualité de vie des patients souffrant d'ACOS

Une étude publiée en 2011 rapporte, après un an de suivi, un résultat final plus élevé au questionnaire sur la qualité de vie, *Airway questionnaire 20* (AQ20), pour les patients souffrant d'ACOS (8,8) comparativement aux patients asthmatiques (6,8; $p < 0,001$) et aux patients MPOC (7,4; $p < 0,05$). Suite à une analyse multivariée réalisée dans cette étude, l'ACOS (OR, 1,9 : IC 95%, 1,2-3,2) et la MPOC (OR, 1,8 : IC 95%, 1,0-3,2) semblent être des facteurs indépendants associés à une plus faible qualité de vie, comparativement à l'asthme [48].

2.3.5 Utilisation des services de santé liés à l'ACOS

Cinq études visant à comparer l'utilisation des services de santé entre les patients ACOS, asthmatiques et MPOC ont été conduites entre 2008 et 2014 [46, 47, 56-58], à partir de données rapportées par les patients [47] ou provenant de bases de données administratives [46, 56-58]. La première étude, réalisée en 2008 aux États-Unis, à l'aide d'un devis de cohorte rétrospective, comprenait 9131 participants souffrant d'asthme, de MPOC ou d'ACOS. Dans cette étude, un patient était considéré ACOS s'il avait eu un diagnostic d'asthme et un diagnostic de MPOC avec un code CIM-9 dans les premiers 30 mois de l'étude. Les patients MPOC et ACOS ont été comparés à tour de rôle aux patients asthmatiques. Les résultats de cette étude démontrent que les patients MPOC et ACOS utilisent plus de services de santé que les patients asthmatiques (MPOC : OR = 1,21 : IC 95% 1,05-1,41, ACOS : OR = 6,29 : IC 95% 5,5-7,20). Plus spécifiquement, les patients ACOS et MPOC ont plus de visites chez le médecin (MPOC : OR = 1,16 : IC 95% 1,01-1,34, ACOS : OR = 5,32 : IC 95% 4,67-6,07), et plus d'hospitalisations pour l'asthme et la MPOC (MPOC : OR = 1,51 IC 95% 1,31-1,74, ACOS : OR = 5,21 : IC 95% 4,55-5,97). Les patients ACOS ont plus de visites en clinique externe que les patients asthmatiques (OR = 2,39 IC 95% : 2,12-2,69) alors que les patients MPOC en ont moins (OR = 0,40 IC95% 0,35-0,46) lorsque comparés aux patients asthmatiques [57].

Trois études ont comparé l'utilisation des services de santé entre les patients ACOS et MPOC à l'aide de données provenant de bases de données administratives [56] ou de données rapportées par le patient [47]. Deux de ces études sont basées sur un devis transversal et ont été réalisées en Amérique latine et en Corée du Sud et comptaient respectivement 5 044 et 185 147 participants. L'autre est basée sur un devis de cohorte rétrospectif, a été réalisée aux États-Unis et comptait 8086 participants. Deux des études ont démontré un taux plus élevé d'hospitalisation chez les patients ACOS comparativement aux patients MPOC [47, 58]. De plus, la deuxième étude transversale a démontré un plus grand nombre de jours d'utilisation des services de santé (clinique externe et hospitalisation) chez les patients ACOS ($16,8 \pm 24,56$ jours) comparativement aux patients MPOC ($10,5 \pm 17,46$ jours) ($p < 0,001$) [58]. L'étude américaine a démontré que les patients ACOS ont 1,6 fois plus de risque d'admission à l'urgence ou d'hospitalisation liée à un problème de santé respiratoire que les patients MPOC [56].

Finalement, la cinquième étude qui a été réalisée en Finlande en 2013 et qui était basée sur un devis de cohorte rétrospective comparait l'utilisation des services de santé entre les trois phénotypes (asthme, MPOC et ACOS). Elle a démontré de manière significative que les patients ACOS étaient hospitalisés plus longtemps que les patients asthmatiques (différence de moyenne=0,6 jour (IC 95% : 0,5-0,7), mais moins longtemps que les patients MPOC (différence de moyenne=1,6 jours (IC 95% : 1,5-1,7)) [46]. À ce jour, il n'existe aucune donnée canadienne concernant l'utilisation des services de santé liés à l'ACOS.

2.3.6 Coûts liés à l'ACOS

2.3.6.1 Coûts liés à l'utilisation des services de santé

Quatre études ont évalué les coûts reliés à l'utilisation des services de santé en lien avec les maladies respiratoires (l'asthme, la MPOC et l'ACOS), dont 3 études de cohorte rétrospective menées aux États-Unis et une étude transversale réalisée en Corée du Sud, à partir de données provenant de bases de données administratives. Les résultats ont démontré, de manière significative, que les patients ACOS engendrent plus de coûts reliés aux services de santé que les patients asthmatiques [57, 67] ou ayant une MPOC [56, 58]. Dans l'étude de Shaya et al., 2008, les coûts moyens annuels d'utilisation des services de santé (visite à l'hôpital et en clinique externe) s'élevaient à 14 914\$ américain pour la cohorte de patients ACOS (N=2604), 4 879\$ pour la cohorte de patients MPOC (N= 3455) et 2 307\$ américain pour celle des asthmatiques (N= 3072), entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2003 ($p < 0,0001$) [57]. En ce qui concerne la deuxième étude réalisée aux États-Unis entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2005, le coût moyen ajusté relié aux soins de santé respiratoire s'élevaient à 7 135\$ (IC95% 6 556\$-7 714\$) dans le groupe ACOS (N= 1843) et à 5 204\$ (IC95% 4 888\$-5 519\$) dans le groupe MPOC (N= 6243) [56]. La troisième étude menée aux États-Unis, rapporte chez les ACOS, une utilisation moyenne et des coûts moyens d'utilisation des services de santé deux fois plus élevée pour l'ACOS (N= 6515) comparativement aux patients asthmatiques (N= 26060) entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 [67]. Pour la même période de temps, cette étude rapporte aussi une augmentation de l'utilisation des soins de santé reliée à la santé respiratoire 1,4 fois plus élevée chez les patients ACOS et des coûts reliés à la santé respiratoire

deux fois plus élevés, comparativement aux patients asthmatiques [67]. La quatrième étude, réalisée en Corée du Sud en 2009, était basée sur un devis transversal et rapporte des résultats significatifs qui vont dans le même sens (ACOS; N= 101004, MPOC; N= 84143) [58]. Dans ces études, pour être considéré ACOS, le patient devait avoir eu un code CIM (9 ou 10) pour l'asthme et un code CIM pour la MPOC lors d'une hospitalisation, c'est-à-dire avoir eu au moins 2 hospitalisations, ce qui augmente d'emblée les coûts liés aux services de santé pour ces patients [56-58].

Une revue de la littérature publiée en 2015 conclue que les patients ACOS ont plus de symptômes, plus d'exacerbations et plus de comorbidités comparativement aux patients asthmatiques et MPOC et utilisent donc plus les services de santé [68].

2.3.6.2 Coûts liés aux traitements

Une seule étude a évalué les coûts liés aux médicaments en santé respiratoire et ceux-ci représentaient 5,7% des coûts en santé respiratoire totaux (médicaments et services médicaux) pour le groupe MPOC et 8,8% pour le groupe ACOS. Le coût total moyen (\$ américain) non ajusté, relié à la santé respiratoire sur une période d'un an, était plus élevé dans la cohorte ACOS (7 240 \$) comparativement à la cohorte MPOC (5 158 \$, $p= 0,001$). Une analyse ajustée de cette même variable a été effectuée et indique que les patients ACOS engendrent un coût total moyen relié à la santé respiratoire (7 135 \$; IC 95%, 6 556 \$ - 7 714 \$) plus élevé que les patients MPOC (5 204 \$; IC 95%, 4 888 \$ - 5 519 \$, $P < 0.001$) [56].

Tableau 2.3 : Sommaire des études évaluant les traitements, la qualité de vie, l'utilisation des services de santé et les coûts de l'utilisation des services de santé et des traitements chez les patients souffrant d'ACOS.

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Traitements				
Magnussen 2008 ^[66]	Essai clinique randomisé/ Belgique, Canada, Allemagne, Danemark, France, Italie, Pays-Bas, Afrique du Sud	Patients ACOS recrutés dans 67 centres. Tiotropium 18 mcg Die: N= 228 Placebo : N= 244	ACOS <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post-bronchodilatateur <80% de la valeur prédite VEMS/CVF post-broncho <70% de la valeur prédite Réponse aiguë au bronchodilatateur ≥ 200 ml et VEMS pre-broncho $\geq 12\%$ à la visite de recrutement ou documenter dans les dossiers cliniques dans les 5 années précédant le recrutement. <i>Rapporté par le patient :</i> ≥ 40 ans Histoire tabagique	Le tiotropium améliore significativement la VEMS et CVF mesurée 6h après son administration. Efficacité corroborée par une augmentation du débit expiratoire de pointe et une diminution de l'utilisation des médicaments de secours. Les résultats suggèrent une diminution des exacerbations chez les patients sous tiotropium.
Kitaguchi 2012 ^[69]	Étude de cohorte/ Japon	Patients avec une MPOC stable et suivi à la clinique externe du centre hospitalier universitaire de Shinshu de février 2007 à Juillet 2009. ACOS : N= 17 MPOC : N= 46	MPOC <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post-bronchodilatateur <80% de la valeur prédite VEMS/CVF post- bronchodilatateur <70% de la valeur prédite ACOS <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post-bronchodilatateur <80% de la valeur prédite	Meilleure réponse au CSI dans le groupe ACOS vs MPOC $p < 0,01$: Variation du VEMS (%) : ACOS 32,4 \pm 6,2 MPOC 12,8 \pm 2,2 Présence plus élevée d'éosinophiles dans les

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
			VEMS/CVF post- bronchodilatateur <70% de la valeur prédite <i>Rapporté par le patient</i> Symptômes asthmatiques : essoufflement, respiration sifflante, toux, serrement à la poitrine, pire la nuit et au réveil.	expectorations chez l'ACOS vs MPOC 12,3% vs 2,0% p <0,01
Qualité de vie				
Kauppi 2011 ^[48]	Étude longitudinale/ Finlande	Patients âgés entre 18-75 ans ayant eu leur congé d'hôpital avec un diagnostic d'asthme ou de MPOC entre 1995 et 2006. Asthme N= 1084, MPOC N= 237, ACOS N= 225	Asthme <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post- bronchodilatateur ≥ 12% de la valeur prédite et/ou une réponse au bronchodilatateur ≥ 15% ou une variation journalière ≥ 20% dans les enregistrements du débit expiratoire de pointe et/ou une hyperréactivité bronchique modérée ou sévère et/ou une diminution VEMS ≥ 15% dans un test d'exercice. <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : J45-46 MPOC <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS/CVF < 0.7 ou < 88% de la valeur prédite en post-broncho liée à un long passé de fumeur. <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : J44	Score AQ20 ACOS (8.8) vs asthme (6.8) p≤0.001 ACOS (8.8) MPOC (7.4) p≤0.05 Facteurs associés à un faible HRQoL: Femme, IMC ≥30, MPOC, ACOS, avoir une durée de maladie entre 11-15 ans et de plus de 15 ans, recevoir une pension d'invalidité, avoir une maladie cardiovasculaire.

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
			ACOS Avoir à la fois un diagnostic d'asthme et de MPOC.	
Fu 2014 ^[11]	Étude de cohorte/ Australie	Patients avec syndrome obstructif, âgés de plus de 55 ans, suivis au centre hospitalier John Hunter en Australie. Asthme : N=8 MPOC : N=36 ACOS : N=55	Asthme <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post- bronchodilatateur $\geq 12\%$ de la valeur prédite et/ou une réponse au bronchodilatateur $\geq 15\%$ VEMS post-bronchodilatateur $>80\%$ de la valeur prédite VEMS/CVF post- bronchodilatateur $\geq 70\%$ de la valeur prédite Hyperréactivité des voies respiratoires MPOC <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post-bronchodilatateur $<80\%$ de la valeur prédite VEMS/CVF post- bronchodilatateur $<70\%$ de la valeur prédite ACOS <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post-bronchodilatateur $<80\%$ de la valeur prédite VEMS/CVF post- bronchodilatateur $<70\%$ de la valeur prédite	Score SGRQ Asthme : Visite initiale 33,2 \pm 10,1 Visite finale 38,4 \pm 17,6 $\Delta = -5,1 \pm 20,4$ MPOC : Visite initiale 42,2 \pm 21,7 Visite finale 47,9 \pm 19,1 $\Delta = -5,7 \pm 11,4$ ACOS : Visite initiale 37,2 \pm 51,3 Visite finale 41,3 \pm 17,7 $\Delta = -4,1 \pm 12,7$

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Utilisation des services de santé				
Shaya 2008 ^[57]	Étude de cohorte/ États-Unis	Population du Maryland sous l'assurance Medicaid, avec un diagnostic d'asthme et/ou de MPOC entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2003, âgée de 40-64 ans et ayant au moins 360 jours de suivi suivant leur entrée dans l'étude. Asthme: N= 3072, MPOC: N= 3455, ACOS: N= 2604	Asthme <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 493 MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 491, 492, 496 ACOS <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 493 et 491 ou 492 ou 496	Comparativement aux patients asthmatiques, les patients ACOS coûtent cinq fois plus cher (OR, 5,25; IC 95%, 4,59-6,02).
Blanchette 2008 ^[56]	Étude de Cohorte/ États-Unis	Patients de plus de 40 ans ayant fait au moins 1 réclamation médicale pour MPOC ou ACOS entre 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2004 MPOC: N = 6 243, ACOS: N = 1 843	MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 491, 492, 496 ACOS <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 493 et 491 ou 492 ou 496	Risque d'hospitalisation ou de visite à l'urgence en lien avec un problème respiratoire ACOS vs MPOC OR=1.6 (IC 95%, 1.4-1.7) p< 0.001

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Andersen 2013 ^[46]	Étude de cohorte/ Finlande	<p>Patients âgés de plus de 34 ans ayant une période de traitement débutant et terminant entre 2000-2009 avec un diagnostic principal ou secondaire d'asthme ou de MPOC.</p> <p>Les patients ont été classifiés selon un diagnostic posé entre 1972-2009. 343 420 périodes de traitement</p> <p>N=105 122 patients 37,9% (asthme) 45,9% (MPOC) 16,1% (ACOS)</p>	<p>Asthme <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 :J45-J46</p> <p>MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 : J41-J44</p> <p>ACOS <i>Classification International des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 :J45-J46 CIM-10 : J41-J44</p>	<p>Temps d'hospitalisation Asthme : 9,0 jours MPOC : 11,2 jours ACOS : 9,7 jours Les patients ACOS ont des hospitalisations 0.6 jours plus longs que les patients asthmatiques (p=0.001, 95% IC:0.5-0.7) mais est 1.6 jours plus courts que les patients MPOC (p<0.001, 95% IC: 1.5-1.7)</p> <p>Impact hospitalier suivi sur une période de 10 ans: Asthme: 939 900 jours MPOC: 1 517 308 jours ACOS: 1 000 724 jours</p> <p>Le diagnostic primaire des maladies pulmonaires obstructives est la raison de 39.6% des périodes de traitement des asthmatiques, 51.3% de celles des MPOC et 57.9 % de celles des ACOS</p>

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Menezes 2014[47]	Étude transversale/ Amérique du Sud	Population de l'étude PLATINO ^[70] . Adultes âgés de 40 ans et plus provenant de plusieurs villes latino-Américaines : Sao paulo (Brésil), Santiago (Chili), Mexico City (Mexico), Montevideo (Uruguay), Caracas (Venezuela). Asthme : N= 84, MPOC : N= 594, ACOS : N= 89	Asthme <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS post- bronchodilatateur $\geq 12\%$ de la valeur prédite <i>Rapporté par le patient :</i> Wheezing ou un diagnostic d'asthme MPOC <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS/CVF < 0.7 post-bronchodilatateur ACOS <i>Mesure de fonction pulmonaire:</i> VEMS/CVF < 0.7 post-bronchodilatateur <i>Rapporté par le patient :</i> Wheezing ou un diagnostic d'asthme	Exacerbations dans la dernière année ACOS vs MPOC PR= 2.11 (1.08-4.12) p = 0,056 Hospitalisations dans la dernière année ACOS vs MPOC PR= 4.11 (1.45-11.67) p <0.001

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Rhee 2014 ^[58]	Étude de cohorte/ Corée du Sud	<p>Patients enregistrés dans la base de données <i>South Korean NHI</i> en 2009, avec un diagnostic principal ou secondaire de MPOC.</p> <p>MPOC : N= 84 143 ACOS : N= 101 004</p>	<p>Asthme <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 :J45-J46 <i>Médicaments :</i> Renouvellement au moins 2 fois par année d'un médicament pour l'asthme : ACLA, BALA, CSI, CSI/BALA, BACA, ACCA, Théophylline, ARLT, corticostéroïde systémique et β2-agoniste systémique.</p> <p>MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 : J41-J44 <i>Médicaments :</i> Renouvellement au moins 2 fois par année d'un médicament pour la MPOC : ACLA, BALA, CSI, CSI/BALA, BACA, ACCA, Théophylline. <i>Rapporté par le patient :</i> Âgé de 40 ans et plus.</p> <p>ACOS Répondre aux critères de l'ACOS et aux critères de la MPOC à deux moments différents dans la période de l'étude</p>	<p>Utilisation des services de santé (jours/ patient/année) MPOC Clinique externe: 7,4 ± 8,11* Soins hospitaliers: 23,19 ± 36,41* Total: 10,5 ± 17,46* *(p<0,001)</p> <p>ACOS Clinique externe: 9,2 ± 9,76* Soins hospitaliers: 25,44 ± 34,74* Total: 16,81 ± 24,56* *(p<0,001)</p>

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Hardin 2011 ^[51]	Étude transversale/ États-Unis	Population de l'étude COPD Gene. Non-hispanique blanc ou non-hispanique afro-américain âgés entre 45-80 ans. Fumeur d'au moins 10 paquets-années MPOC (stade GOLD 2-4): N= 796 ACOS: N= 119	<p>MPOC <i>Mesure de fonction pulmonaire :</i> VEMS/CVF post- bronchodilatateur <0.7 et VEMS <80% de la valeur prédite</p> <p>ACOS <i>Mesure de fonction pulmonaire :</i> VEMS/CVF bronchodilatateur <0.7 et VEMS <80% de la valeur prédite <i>Diagnostic rapporté par le patient</i> Diagnostic d'asthme avant 40 ans</p>	<p>Exacerbations sévères: OR=1.93, 95%IC:1.24-3.02, p=0.004</p> <p>Fréquence d'exacerbation: OR=3.55, 95%IC:2.19-5.75, p<0.0001</p> <p>L'ACOS est associée à une augmentation des exacerbations peu importe la sévérité de la MPOC :</p> <p style="text-align: center;">MPOC</p> <p>modérée (OR = 3.6, 95%IC:1.72-7.54) p=0.007.</p> <p>MPOC sévère (OR = 3.55, 95%IC: 1.76-7.15) p= 0.0004.</p>

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Coût de l'utilisation des services de santé				
Blanchette 2008 ^[56]	Étude de cohorte/ États-Unis	Patients de plus de 40 ans ayant fait au moins 1 réclamation médicale pour MPOC ou ACOS entre 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2004 MPOC: N = 6 243, ACOS: N = 1 843	MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 491, 492, 496 ACOS <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 493 et 491 ou 492 ou 496	Coûts totaux annuels d'utilisation des services de santé reliés à la santé respiratoire (\$ américain) Cohorte ACOS (N=1 843) 7 135 (IC95% 6 556-7 714) Cohorte MPOC (N= 6243) 5 204 (IC95% 4 888-5 519) p<0,001

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Rhee 2014 ^[58]	Étude de cohorte/ Corée du Sud	<p>Patients enregistrés dans la base de données <i>South Korean NHI</i> en 2009, avec un diagnostic principal ou secondaire de MPOC.</p> <p>MPOC : N= 84 143 ACOS : N= 101 004</p>	<p>Asthme <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 :J45-J46 <i>Médicaments :</i> Renouvellement au moins 2 fois par année d'un médicament pour l'asthme : ACLA, BALA, CSI, CSI/BALA, BACA, ACCA, Théophylline, ARLT, corticostéroïde systémique et β2-agoniste systémique.</p> <p>MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-10) :</i> CIM-10 : J41-J44 <i>Médicaments :</i> Renouvellement au moins 2 fois par année d'un médicament pour la MPOC : ACLA, BALA, CSI, CSI/BALA, BACA, ACCA, Théophylline. <i>Rapporté par le patient :</i> Âgé de 40 ans et plus.</p> <p>ACOS Répondre aux critères de l'ACOS et aux critères de la MPOC à deux moments différents dans la période de l'étude</p>	<p>Coûts moyens de l'utilisation des services de santé (\$ américain/patient/année)</p> <p>MPOC Clinique externe: 413 ± 512* Soins hospitaliers: 3 010 ± 5 013* Total : 829 ± 2 215* *(p<0,001)</p> <p>ACOS Clinique externe: 790 ±71* Soins hospitaliers: 3 373 ± 4 628* Total : 1 807 ± 3 096* *(p<0,001)</p>

Études	Devis/Pays	Population	Définition de l'asthme, la MPOC et l'ACOS	Résultats
Coûts liés aux traitements				
Blanchette 2008 ^[56]	Étude de cohorte/ États-Unis	<p>Patients de plus de 40 ans ayant fait au moins 1 réclamation médicale pour MPOC ou ACOS entre 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2004</p> <p>MPOC: N = 6 243, ACOS: N = 1 843</p>	<p>MPOC <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 491, 492, 496</p> <p>ACOS <i>Classification Internationale des Maladies (CIM-9) :</i> CIM-9 : 493 et 491 ou 492 ou 496</p>	<p>Coûts moyens annuels liés au traitement respiratoire (\$ américain) Cohorte ACOS (N=1 843) 294 ± 638 Cohorte MPOC (N=6243) 634 ±961 p<0,001.</p>

Tableau 2.3.1 : Sommaire des études donnant une définition de l'ACOS.

Études	Devis	Définition de l'ACOS
Pleasants 2014 ^[55]	Étude transversale	Un diagnostic d'asthme et de MPOC rapporté par un médecin.
Chung 2014 ^[49]	Étude de cohorte	Un ratio VEMS/CVF < 0,7 et un historique de respiration sifflante, rapporté par le patient.
De Marco 2013 ^[52]	Étude de cohorte	Un diagnostic d'asthme et de MPOC (emphysème ou bronchite chronique) rapporté par le patient.
Fu 2014 ^[11]	Étude longitudinale	Une augmentation du débit d'air variable et une obstruction non complètement réversible (VEMS/CVF < 0,7 et VEMS < 80% de la valeur prédite, post-bronchodilatateur).
Hardin 2014 ^[54]	Étude de cohorte	Un patient MPOC avec un diagnostic d'asthme avant l'âge de 40 ans, rapporté par le patient
Kauppi 2011 ^[48]	Étude de cohorte	Avoir un diagnostic d'asthme et un diagnostic de MPOC inscrit dans le dossier médical du patient. Les termes asthme et MPOC sont définis selon les consensus d'experts GINA et GOLD respectivement.
Menezes 2014 ^[47]	Étude de cohorte	Un patient ACOS rempli les critères de l'asthme (une respiration sifflante dans la dernière année et une augmentation post-bronchodilatateur de la VEMS $\geq 12\%$ et ≥ 200 ml ou un diagnostic d'asthme rapporté par le patient) et de la MPOC (VEMS/CVF < 0,7 post-bronchodilatateur).

Études	Devis	Définition de l'ACOS
Milaneze 2014[71]	Étude observationnelle	Patient âgé de 65 ans et plus avec un diagnostic d'asthme (défini par le consensus GINA 2012) et de la bronchite chronique (hypersécrétion de mucus chronique et/ou une capacité de diffusion totale < 80% de la valeur prédite).
Miravitlles 2013[23]	Étude transversale	Un ratio VEMS/CVF < 0,7 post-bronchodilatateur et un diagnostic d'asthme avant l'âge de 40 ans fait par un médecin.
Cosio 2016[62]	Étude de cohorte	Un patient MPOC (> 40 ans, VEMS/CVF < 0.7 post-bronchodilatateur et une exposition à la cigarette), remplissant au moins 1 critère majeur ou 2 critères mineurs du diagnostic de l'ACOS. Critères majeurs de l'ACOS: un historique d'asthme et une réponse post-salbutamol > 15% et 400 ml. Critères mineurs de l'ACOS : IgE > 100 UI ou un historique d'atopie ou deux réponses individuelles post-salbutamol > 12% et 200 ml ou > 5% d'éosinophiles sanguins.
Soler-Cataluna 2012[27]	Consensus d'experts (Espagne)	Un patient peut être diagnostiqué avec l'ACOS s'il répond à 2 critères majeurs ou 1 majeur et 2 mineurs. Critères majeurs : Une augmentation de la VEMS \geq 15% et \geq 400 ml comparativement aux valeurs de base, présence d'éosinophile dans les expectorations et un historique d'asthme. Critères mineurs : Niveau d'IgE élevé, un historique d'atopie et une augmentation de la VEMS \geq 12% et \geq 200 ml comparativement aux valeurs de base.

Études	Devis	Définition de l'ACOS
Miravittles 2015[20]	Consensus d'experts (Espagne)	<p>Les critères considérés les plus importants pour le diagnostic de l'ACOS sont le niveau d'éosinophiles dans les expectorations (80,8%) et une augmentation post-bronchodilatateur de la VEMS $\geq 15\%$ e ≥ 400 ml comparativement aux valeurs de base (69.2%) et un historique d'asthme avant 40 ans (65.4%).</p> <p>Plus de 65% des experts pensent que le critère le plus facilement applicable pour le diagnostic de l'ACOS est celui de la mesure de la fonction pulmonaire (et une augmentation post-bronchodilatateur de la VEMS $\geq 15\%$ e ≥ 400 ml comparativement aux valeurs de base). Le critère sur l'histoire de l'asthme et les éosinophiles dans les expectorations sont considérés plus facilement applicable en clinique de soins primaires.</p>

2.4 Effets indésirables liés aux bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action

Tel que mentionné dans les sections précédentes, plusieurs classes de médicaments peuvent être employées dans le traitement des patients souffrant de l'asthme ou de la MPOC. Les bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action (ACLA et BALA) peuvent être utilisés dans le traitement de l'asthme et sont partie intégrante du traitement de la MPOC. Cette section du mémoire présente une revue de la littérature des effets indésirables des ACLA (tiotropium, glycopyrronium, aclidinium et uméclidinium) et des BALA (indacatérol, formotérol, salmétérol). Les données d'incidence et les mesures d'association provenant d'essais cliniques randomisés contrôlés, d'études observationnelles ainsi que des monographies des produits, seront présentées pour chaque molécule. Les effets indésirables les plus fréquemment associés aux ACLA et aux BALA sont détaillés respectivement dans les tableaux 2.4.1 et 2.4.2.

2.4.1 ACLA

2.4.1.1 Rétention urinaire

2.4.1.1.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence de la rétention urinaire rapportée dans la monographie du tiotropium est de 0,1% [72]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de rétention urinaire de moins de 3% [73]. Deux méta-analyses d'essais cliniques randomisés contrôlés rapportent une incidence plus fréquente de rétention urinaire chez les patients sous tiotropium que chez les patients sous placebo (RR= 1,56; IC95% : 1,03-2,36 et RR= 10,93; IC95% : 1,26-94,88) [74, 75]. Deux autres méta-analyses d'essais cliniques randomisés contrôlés ayant évalué la rétention urinaire chez les patients traités au tiotropium n'ont pas rapporté un risque augmenté chez les patients traités avec du tiotropium [76, 77]. Il est mentionné dans la monographie du glycopyrronium que l'incidence de la rétention urinaire est de moins de 1% [78]. Deux essais cliniques randomisés contrôlés rapportent des statistiques descriptives indiquant une incidence peu élevée de la rétention urinaire, tant dans le groupe traité avec du glycopyrronium que dans le groupe placebo, mais n'indiquent pas de valeurs précises [73, 79]. Les études ayant estimées la prévalence des effets indésirables concernant l'utilisation des plus récents ACLA, soit l'aclidinium et l'uméclidinium, n'ont pas rapporté de résultat sur le risque d'incidence de

rétenction urinaire [80-87]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise d'ACLA et la rétenction urinaire sont présentés dans le tableau 2.4.1.1.

2.4.1.1.2 Études observationnelles

Une étude de cohorte prospective rapporte une incidence de rétenction urinaire de 0,04% chez les patients traités avec du tiotropium 18 mcg die [88]. Cette étude ne comportait aucun groupe contrôle. Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'association entre la prise d'ACLA et la rétenction urinaire chez les patients MPOC.

2.4.1.2 Bouche sèche

2.4.1.2.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

Il est rapporté dans la monographie du tiotropium que l'incidence de la bouche sèche varie entre 12 et 16% [72]. Toutefois, dans les essais cliniques randomisés contrôlés, l'incidence de la bouche sèche rapportée varie entre 1,1% et 8,2% [89-91]. Deux méta-analyses d'essais cliniques randomisés contrôlés rapportent un taux d'incidence de la bouche sèche chez les patients traités avec tiotropium variant entre 3,06 et 11,6 par 100 personnes-années [75, 76]. Quatre méta-analyses d'essais cliniques randomisés contrôlés, rapportent une association entre la bouche sèche et le traitement de patients MPOC avec du tiotropium 18 mcg une fois par jour variant entre 1,65 et 4,6 fois plus élevée que lorsque le traitement est un placebo [74, 75, 77, 92]. Cette association est également plus élevée lorsque les groupes comparatifs sont respectivement le salmétérol et l'ipratropium [77, 92].

L'incidence de la bouche sèche rapportée dans la monographie du glycopyrronium est de 3% [78] et celle rapportée dans les essais cliniques randomisés contrôlés varient de 0,7% à 3% [73, 91, 93, 94]. Aucun essai clinique ne rapporte avoir mesuré l'association entre l'utilisation du glycopyrronium 50 mcg et la bouche sèche et aucune méta-analyse n'a été faite à ce sujet.

L'incidence rapportée dans la monographie de l'aclidinium est de moins de 1% [95], alors qu'elle varie entre 0,01% et 2,7% dans les essais cliniques randomisés contrôlés [80, 82-84]. À ce jour, aucune mesure d'association n'a été rapportée dans les essais cliniques sur l'aclidinium et aucune méta-analyse n'a été faite.

L'incidence rapportée dans la monographie de l'uméclidinium est de moins de 1% [96]. Aucun essai clinique randomisé contrôlé n'a rapporté l'incidence de la bouche sèche chez les patients MPOC traités avec de l'uméclidinium 62.5 mcg. Aucun essai clinique n'a évalué l'association entre la bouche sèche et l'usage de l'uméclidinium et aucune méta-analyse n'a été faite sur ce sujet. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise d'ACLA et la bouche sèche, sont présentés dans le tableau 2.4.1.2.

2.4.1.2.2 Études observationnelles

Une étude de cohorte prospective rapporte une incidence de la bouche sèche de 0,08% chez les patients traités avec du tiotropium 18 mcg [88]. Cette étude ne comportait aucun groupe contrôle. Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'association entre la prise d'ACLA et la bouche sèche chez les patients MPOC.

2.4.1.3 Constipation

2.4.1.3.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence de la constipation rapportée dans la monographie du tiotropium varie entre 1 et 4% [72]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une faible incidence de la constipation chez les patients MPOC traités avec le tiotropium 18 mcg une fois par jour, mais ne précise pas la valeur exacte de l'incidence [73]. Une méta-analyse rapporte une association non-significative entre la prise de tiotropium 18 mcg une fois par jour et la constipation lorsque comparée à la prise d'ipratropium 40 mcg quatre fois par jour [77] et au placebo [74-77].

Aucune donnée sur la constipation n'a été rapportée dans la monographie du glycopyrronium [78]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de la constipation de 0,9% [91] et un second essai clinique randomisé contrôlé rapporte une faible incidence de constipation chez les patients traités avec le glycopyrronium, mais la valeur précise n'est pas mentionnée [73]. Aucune donnée d'association entre la prise de glycopyrronium et la constipation ni aucune méta-analyse sont disponibles actuellement à ce sujet.

L'incidence de la constipation n'est pas rapportée dans les monographies de l'aclidinium et de l'uméclidinium. Cette incidence chez les patients MPOC traités avec l'aclidinium ne dépasse pas les 3% lorsque le groupe de comparaison est un placebo et est similaire dans toutes les cohortes étudiées [81, 82, 84]. Aucune donnée d'association entre la prise d'aclidinium et de l'uméclidinium et la constipation ni aucune méta-analyse sont disponibles actuellement à ce sujet. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise d'ACLA et la constipation, sont présentés dans le tableau 2.4.1.3.

2.4.1.3.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapportées des mesures d'incidence et d'association entre la prise d'ACLA et la constipation chez les patients MPOC.

2.4.1.4 Vision brouillée

2.4.1.4.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

Aucune donnée sur l'incidence de la vision brouillée n'a été rapportée dans la monographie du tiotropium [72]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une incidence de la vision brouillée de 0,5% chez les patients MPOC traités avec du tiotropium 18 mcg une fois par jour [74]. Une seconde méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de vision brouillée de 0,41 par 100 personnes-années chez les patients traités avec du tiotropium 18 mcg une fois par jour [76]. Ces deux mêmes méta-analyses rapportent une diminution du risque de la vision brouillée chez les patients MPOC traités avec du tiotropium 18 mcg comparativement à un groupe placebo [74, 76]. La vision brouillée n'a pas été rapportée dans les études évaluant les effets indésirables chez les patients MPOC traités avec le glycopyrronium.

Dans la monographie de l'aclidinium, il est rapporté que la vision brouillée a une incidence de moins de 1% chez les patients MPOC [95]. Aucune donnée d'association entre la prise d'aclidinium et d'uméclidinium et la vision brouillée ni aucune méta-analyse sont disponibles actuellement à ce sujet. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise d'ACLA et la vision brouillée, sont présentés dans le tableau 2.4.1.4.

2.4.1.4.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapportées des mesures d'incidence et d'association entre la prise d'ACLA et la vision brouillée chez les patients MPOC.

2.4.1.5 Infections du tractus urinaire

2.4.1.5.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

Dans la monographie du tiotropium, l'incidence des infections du tractus urinaire varie entre 4 et 7% [72]. Dans les essais cliniques randomisés contrôlés, l'incidence varie entre 2 et 6% [73, 91, 97, 98]. Deux méta-analyses d'essais cliniques randomisés contrôlés rapportent une augmentation non-significative des infections du tractus urinaire dans le groupe de patients MPOC traités avec du tiotropium 18 mcg une fois par jour comparativement au groupe placebo [75-77] et au groupe ipratropium [77].

Aucune donnée sur l'incidence des infections du tractus urinaire n'a été rapportée dans la monographie du glycopyrronium [78]. L'incidence des infections du tractus urinaire rapportée dans les essais cliniques randomisés contrôlés varie entre 1,8% et 3% [73, 91, 98]. Aucune donnée d'association entre la prise de glycopyrronium et les infections du tractus urinaire ni aucune méta-analyse sont disponibles actuellement à ce sujet.

L'incidence des infections du tractus urinaire n'a pas été rapportée dans la monographie de l'aclidinium [99]. L'incidence des infections du tractus urinaire rapportée dans les essais cliniques randomisés contrôlés sur l'aclidinium varie entre 0,6% et 6,6% [81-84]. Ces deux dernières études n'ont pas de groupe comparatif contre placebo. Aucune donnée d'association entre la prise d'aclidinium et les infections du tractus urinaire ni aucune méta-analyse sont disponibles actuellement à ce sujet.

L'incidence d'infections du tractus urinaire n'a pas été rapportée dans la monographie de l'uméclidinium [100]. Aucune donnée d'association entre la prise d'uméclidinium et les infections du tractus urinaire ni aucune méta-analyse sont disponibles actuellement à ce sujet.

Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise d'ACLA et les infections du tractus urinaire, sont présentés dans le tableau 2.4.1.5.

2.4.1.5.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'incidence et d'association entre la prise d'ACLA et les infections du tractus urinaire chez les patients MPOC.

Tableau 2.4.1.1: Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d'ACLA et la rétention urinaire.

Tableau 2.4.1.1 Rétention urinaire						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Tiotropium [72]	Tiotropium	18	-	0,1	-	-
Kerwin, 2012 [73]	Tiotropium	18	-	< 3,0	-	-
Monographie Glycopyrronium [78]	Glycopyrronium	50	-	< 1,0	-	-
Kerwin, 2012 [73]	Glycopyrronium	50	-	< 3,0	-	-
D'Urzo, 2011 [79]	Glycopyrronium	50	-	< 3,0		
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Halpin, 2014 [74]	Tiotropium	18	-	0,5	RR=1,56 (1,03-2,36)	placebo
Kesten, 2006 [75]	Tiotropium	18	0,78	-	RR= 10.93 (1,26-94,88)	placebo
Kesten, 2009 [76]	Tiotropium	18	0,38	-	RD= 0,14 (0,00-0,28)	placebo
Barr, 2006 [75]	Tiotropium	18	-	-	OD=2,5 (0,5-14,0)	placebo
Barr, 2006 [75]	Tiotropium	18	-	-	OD=0,5 (0,1-3,6)	Salmétérol
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Flezar, 2013 [88]	Tiotropium	18	-	0,04	-	-

Tableau 2.4.1.1: Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d'ACLA et la bouche sèche.

2.4.1.2 Bouche sèche						
Essais cliniques randomisés contrôlés (RCT)	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Tiotropium ^[101]	Tiotropium	18	-	16,0	-	-
Monographie Tiotropium ^[101]	Tiotropium	18	-	12,0	-	-
Brusasco, 2003 ^[89]	Tiotropium	18	-	8,2	-	-
vanNoord, 2009 ^[90]	Tiotropium	18	-	1,1	-	-
Kerwin, 2012 ^[73]	Tiotropium	18	-	1,5	-	-
D'Urzo, 2014 ^[91]	Tiotropium	18	-	1,5	-	-
Monographie Glycopyrronium ^[78]	Glycopyrronium	50	-	3,0	-	-
D'Urzo, 2011 ^[79]	Glycopyrronium	50	-	< 3,0	-	-
Kerwin, 2012 ^[73]	Glycopyrronium	50	-	3,0	-	-
D'Urzo, 2014 ^[91]	Glycopyrronium	50	-	2,2	-	-
Wang, 2015 ^[93]	Glycopyrronium	50	-	0,7	-	-
Arievich, 2012 ^[94]	Glycopyrronium	50	-	1,1	-	-
Monographie Aclidinium ^[99]	Aclidinium	50	-	<1,0	-	-
kerwin, 2012 ^[81]	Aclidinium	400	-	< 2,1	-	-
D'Urzo, 2013 ^[82]	Aclidinium	400	-	0,01	-	-
Rennard, 2013 ^[83]	Aclidinium	400	-	1,7	-	-
Gelb, 2013 ^[102]	Aclidinium	400	-	2,7	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur

2.4.1.2 Bouche sèche						
Halpin, 2014 ^[74]	Tiotropium	18	-	4,0	RR=2,35 (1,99-2,77)	Placebo
Kesten, 2006 ^[75]	Tiotropium	18	11,6	-	RR=3,60 (2,56-5,05)	Placebo
Kesten, 2009 ^[76]	Tiotropium	18	3,06	-	RD=1,65 (1,28-2,03)	Placebo
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OR=4,6 (3,0-7,1)	Placebo
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OR=4,7 (2,4-9,2)	Salmétérol
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OR=2,1 (1,05-4,2)	Ipratropium
Yohannes, 2011 ^[92]	Tiotropium	18	-	-	RR=3,19 (1,79-5,7)	Placebo
Yohannes, 2011 ^[92]	Tiotropium	18	-	-	RR=4,6 (2,37-8,93)	Salmétérol
Yohannes, 2011 ^[92]	Tiotropium	18	-	-	RR=3,09 (1,68-5,66)	Ipratropium
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Flezar, 2013 ^[88]	Tiotropium	18	-	0,08	-	-

Tableau 2.4.1.3 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d'ACLA et la constipation.

2.4.1.3 Constipation						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Tiotropium ^[101]	Tiotropium	18	-	4,00	-	-
Monographie Tiotropium ^[101]	Tiotropium	18	-	1,00	-	-
Kerwin, 2012 ^[73]	Tiotropium	18	-	< 3,0	-	-
D'Urzo, 2014 ^[91]	Tiotropium	18	-	0,00	-	-
D'Urzo, 2014 ^[91]	Glycopyrronium	50	-	0,9	-	-
Kerwin, 2012 ^[73]	Glycopyrronium	50	-	< 3,0	-	-
kerwin, 2012 ^[81]	Aclidinium	400	-	<2,0	-	-
D'Urzo, 2013 ^[82]	Aclidinium	400	-	1,9	-	-
Gelb, 2013 ^[84]	Aclidinium	400	-	1,7	-	-
Monographie Uméclidinium ^[96]	Uméclidinium	62,5	-	<1,0	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Halpin, 2014 ^[74]	Tiotropium	18	-	2,0	RR=1,28 (1,06-1,54)	Placebo
Kesten, 2006 ^[75]	Tiotropium	18	1,86	-	RR=1,34 (0,74-2,41)	Placebo
Kesten, 2009 ^[76]	Tiotropium	18	1,57	-	RD=0,34 (0,04-0,64)	Placebo
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OR=2,2 (0,95-4,8)	Placebo
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OR=0,5 (0,1-3,6)	Ipratropium
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.1.4 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d'ACLA et la vision brouillée.

2.4.1.4 Vision brouillée						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Aclidinium ^[95]	Aclidinium	50	-	<1,0	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	%incidence	Association (IC95%)	Comparateur
Halpin, 2014 ^[74]	Tiotropium	18	-	0,5	RR=0,80 (0,57-1,14)	Placebo
Kesten, 2009 ^[76]	Tiotropium	18	0,41	-	RD=-0,06 (-0,23-0,11)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	%incidence	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.1.5 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise d'ACLA et les infections du tractus urinaire.

2.4.1.5 Infections du tractus urinaire						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Tiotropium ^[101]	Tiotropium	18	-	7,0	-	-
Monographie Tiotropium ^[101]	Tiotropium	18	-	4,0	-	-
Kerwin, 2012 ^[73]	Tiotropium	18	-	6,0	-	-
D'Urzo, 2014 ^[91]	Tiotropium	18	-	3,8	-	-
Decramer, 2014 ^[97]	Tiotropium	18	-	2,0	-	-
Decramer, 2014 ^[97]	Tiotropium	18	-	3,0	-	-
Wedzicha, 2013 ^[98]	Tiotropium	18	-	2,0	-	-
Kerwin, 2012 ^[73]	Glycopyrronium	50	-	2,7	-	-
D'Urzo, 2014 ^[91]	Glycopyrronium	50	-	1,8	-	-
Wedzicha, 2013 ^[98]	Glycopyrronium	50	-	3,0	-	-
kerwin, 2012 ^[81]	Aclidinium	400	-	1,6	-	-
D'Urzo, 2013 ^[82]	Aclidinium	400	-	6,6	-	-
Rennard, 2013 ^[83]	Aclidinium	400	-	0,6	-	-
Gelb, 2013 ^[84]	Aclidinium	400	-	2,1	-	-
Decramer, 2014 ^[97]	Uméclidinium	62,5	-	0,0	-	-
Decramer, 2014 ^[97]	Uméclidinium	62,5	-	<1,0	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules		Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Halpin, 2014 ^[74]	Tiotropium	18	-	0,5	RR=0,80 (0,57-1,14)	Placebo
Kesten, 2009 ^[76]	Tiotropium	18	4,11	-	RR= 1,23 (0,83-1,83)	Placebo
Kesten, 2009 ^[76]	Tiotropium	18	0,41	-	RD=-0,06 (-0,23-0,11)	Placebo
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OD=1,6 (0,97-2,6)	Placebo
Barr, 2006 ^[77]	Tiotropium	18	-	-	OD=1,8 (0,6-5,5)	Ipratropium

2.4.1.5 Infections du tractus urinaire						
Études observationnelles	Molécules		Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

2.4.2 BALA

2.4.2.1 Détérioration de la MPOC

2.4.2.1.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

Plusieurs essais randomisés contrôlés rapportent la détérioration de la MPOC en tant qu'effet indésirable des BALA, ce pourquoi nous l'avons inclus dans notre étude. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de détérioration de la MPOC variant entre 8,6 et 8,8% chez les patients traités avec de l'indacatérol 75 mcg [103]. Une méta-analyse incluant deux essais cliniques randomisés contrôlés rapporte également une incidence de la détérioration de la MPOC de 8,7 % chez les patients traités avec de l'indacatérol 75 mg [104]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de 0,41 par 100 personnes-années et une aggravation de la MPOC significativement plus faible dans les groupes traités avec l'indacatérol 75 mcg que dans les groupes placebos [105].

Deux essais cliniques randomisés contrôlés rapportent une incidence de la détérioration de la MPOC variant entre 16 et 30,9% chez les patients traités au formotérol 12 mcg [106]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de la détérioration de la MPOC chez les personnes traitées avec le formotérol 12 mcg de 0,59 par 100 personnes-années et une diminution significative de l'aggravation de la MPOC suite à la prise de formotérol 12 mcg lorsque comparés à un groupe placebo [105].

Trois essais cliniques randomisés contrôlés rapportent une incidence de la détérioration de la MPOC variant entre 5,7 et 15,3% chez les patients traités avec du salmétérol 50 mcg [107-109]. Cette méta-analyse rapporte également un taux d'incidence de la détérioration de la MPOC chez les patients traités avec du salmétérol de 3,35 par 100 personnes-années et une diminution significative de l'aggravation de la MPOC suite à la prise du salmétérol 50 mcg lorsque comparés à un groupe placebo [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et la détérioration de la MPOC, sont présentés dans le tableau 2.4.2.1.

2.4.2.1.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'incidence et d'association entre la prise de BALA et la détérioration de la MPOC.

2.4.2.2 Infections du tractus respiratoire

2.4.2.2.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence d'infections du tractus respiratoire rapportée dans la monographie de l'indacatérol 75 mcg est de 1.1% [110]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une incidence d'infections du tractus respiratoire supérieure à 2,5% pour une dose de 75 mcg d'indacatérol [104]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte des associations non-significatives entre la prise d'indacatérol 75 mcg et les infections du tractus respiratoire supérieur [105].

Aucune donnée d'incidence d'infections du tractus respiratoire n'est présentée dans la monographie du formotérol 12 mcg [111]. Dans les essais cliniques randomisés contrôlés l'incidence des infections du tractus respiratoire chez les patients traités avec le formotérol 12 mcg varie entre 5,3 et 10% [106, 112]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une diminution des infections du tractus respiratoire supérieur chez les patients traités au formotérol 12 mcg comparativement aux patients du groupe placebo [105].

Aucune donnée d'incidence d'infections du tractus respiratoire n'est rapportée dans la monographie du salmétérol 50 mcg [113]. Dans les essais cliniques randomisés contrôlés l'incidence des infections du tractus respiratoire varie entre 0,9 et 6% chez les patients traités avec le salmétérol 50 mcg [108, 114]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une diminution des infections du tractus respiratoire supérieur chez les patients traités au salmétérol 50 mcg comparativement aux patients du groupe placebo [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et les infections du tractus respiratoire, sont présentés dans le tableau 2.4.2.2.

2.4.2.2.2 *Études observationnelles*

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'incidence et d'association entre la prise de BALA et les infections du tractus respiratoire chez les patients MPOC.

2.4.2.3 Maux de tête

2.4.2.3.1 *Essais cliniques randomisés contrôlés*

Dans la monographie de l'indacatérol 75 mcg l'incidence de maux de tête est de 5,1% [115]. L'incidence de maux de tête rapportée dans les essais cliniques randomisés contrôlés varie de 3,1% à 6,3% [103, 116]. Une méta-analyse rapporte une incidence des maux de tête de 4,4% chez les patients MPOC traités avec une dose de 75 mcg d'indacatérol [104] et une seconde un taux d'incidence des maux de tête de 0,33 personnes-années [105]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une association significative entre la prise d'indacatérol 75 mcg et les maux de tête [105].

L'incidence de maux de tête rapportée dans la monographie du formotérol 12 mcg est de 30% [111]. L'incidence de cet effet indésirable dans les essais cliniques randomisés contrôlés varie entre 2,7 et 6% [106, 116, 117]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de 0,08 personnes-années ainsi qu'une diminution non-significative des maux de tête chez les patients MPOC traités avec du formotérol 12 mcg comparativement au groupe placebo [105].

L'incidence de maux de tête rapportée dans la monographie du salmétérol 50 mcg est de 12% [118]. L'incidence de cet effet indésirable dans les essais cliniques randomisés contrôlés varie entre 3,6 et 6% [107, 114]. Une méta-analyse rapporte un taux d'incidence de 0,14 personnes-années et une diminution non-significative des maux de tête chez les patients MPOC traités avec du salmétérol 50 mcg comparativement au groupe placebo [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et les maux de tête, sont présentés dans le tableau 2.4.2.3.

2.4.2.3.2 Études observationnelles

Une étude de cohorte pour la surveillance des effets indésirables suivant la mise en marché du salmétérol 50 mcg, rapporte un taux d'incidence pour les maux de tête de 2,6 par 1000 personnes-année [119]. Aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'association entre la prise de BALA et les maux de tête chez les patients MPOC.

2.4.2.4 Spasmes musculaires

2.4.2.4.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence des spasmes musculaires rapportée dans la monographie de l'indacatérol 75 mcg est de 1,3% [110]. Deux essais cliniques randomisés contrôlés rapportent une incidence des spasmes musculaires variant entre 0,9% et 2% chez les patients traités avec de l'indacatérol 75 mcg [116]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une association non-significative entre la prise de l'indacatérol 75 mcg et les spasmes musculaires [105].

L'incidence des spasmes musculaires rapportée dans la monographie du formotérol 12 mcg est de 4% [111]. Dans les essais cliniques randomisés contrôlés, l'incidence des spasmes musculaires varie entre 0,9 et 2,8% chez les patients MPOC traités avec du formotérol 12 mcg [112, 116]. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés rapporte une association non significative entre la prise de formotérol 12 mcg et les spasmes musculaires lorsque comparés à un placebo [105].

L'incidence des spasmes musculaires n'est pas rapportée dans la monographie du salmétérol 50 mcg [113]. Une méta-analyse rapporte une association non significative entre la prise de salmétérol 50 mcg et les spasmes musculaires lorsque comparés à un placebo [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et les spasmes musculaires, sont présentés dans le tableau 2.4.2.4.

2.4.2.4.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapportées des mesures d'incidence et d'association entre la prise de BALA et les spasmes musculaires chez les patients MPOC.

2.4.2.5 Tremblements

2.4.2.5.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence des tremblements n'a pas été rapportée dans la monographie de l'indacatérol 75 mcg [110]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de tremblements chez les patients MPOC traités avec l'indacatérol 75 mcg inférieur à 2% [103]. Une méta-analyse rapporte un taux d'incidence des tremblements de 0 chez les patients MPOC traités avec de l'idacatérol 75 mcg [105].

L'incidence des tremblements rapportée dans la monographie du formotérol 12 mcg varie entre 1 et 1,2% [111]. L'incidence des tremblements varie entre 1 et 1,2% dans les essais cliniques randomisés contrôlés du formotérol 12 mcg [106, 112]. Une méta-analyse rapporte un taux d'incidence des tremblements de 0,02 personnes-années chez les patients MPOC traités avec du formotérol 12 mcg [105].

L'incidence des tremblements n'a pas été rapportée dans la monographie du salmétérol 50 mcg [113]. Une méta-analyse rapporte un taux d'incidence des tremblements de 0,01 personnes-années chez les patients MPOC traités avec du salmétérol 50 mcg [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et les tremblements, sont présentés dans le tableau 2.4.2.5.

2.4.2.5.2 Études observationnelles

Une étude de cohorte prospective rapporte un taux d'incidence pour les tremblements de 7,3 pour 1000 personnes-année [119]. Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'association entre la prise de BALA et les spasmes musculaires chez les patients MPOC.

2.4.2.6 Palpitations

2.4.2.6.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence des palpitations n'a pas été rapportée dans la monographie de l'indacatérol 75 mcg [110]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de 0,01 personnes-années et une diminution non-significative entre la prise d'indacatérol 75 mcg et les palpitations [105].

L'incidence des palpitations n'a pas été rapportée dans la monographie du formotérol 12 mcg [111]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence nul (personne-année) et une diminution non-significative entre la prise du formotérol 12 mcg et les palpitations [105].

L'incidence des palpitations n'a pas été rapportée dans la monographie du salmétérol 50 mcg [113]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence des palpitations inférieure à 1% chez les patients MPOC traités avec du salmétérol 50 mcg [120]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de 2,02 personnes-années et une diminution non-significative entre la prise du salmétérol 50 mcg et les palpitations [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et la tachycardie, sont présentés dans le tableau 2.4.2.6.

2.4.2.6.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'incidence et d'association entre la prise de BALA et les spasmes musculaires chez les patients MPOC.

2.4.2.7 Tachycardie

2.4.2.7.1 Essais cliniques randomisés contrôlés

L'incidence de la tachycardie n'a pas été rapportée dans la monographie de l'indacatérol 75 mcg [110]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de la tachycardie inférieure à 2% [103]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un

taux d'incidence de 0,01 personnes-années et une association non-significative entre la prise d'indacatérol 75 mcg et la tachycardie [105].

L'incidence de la tachycardie n'a pas été rapportée dans la monographie du formotérol 12 mcg [111]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de la tachycardie de 0,5% [112]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de 0,01 personnes-années et une diminution non-significative entre la prise du formotérol 12 mcg et la tachycardie [105].

L'incidence de la tachycardie n'a pas été rapportée dans la monographie du salmétérol 50 mcg [113]. Un essai clinique randomisé contrôlé rapporte une incidence de la tachycardie inférieure à 1% chez les patients MPOC traités avec du salmétérol 50 mcg [120]. Une méta-analyse incluant 11 essais cliniques randomisés contrôlés rapporte un taux d'incidence de 0,01 personnes-années et une association non-significative entre la prise du salmétérol 50 mcg et la tachycardie [105]. Les détails sur l'incidence et l'association entre la prise de BALA et la tachycardie, sont présentés dans le tableau 2.4.2.7.

2.4.2.7.2 Études observationnelles

Aucune étude observationnelle ni aucune méta-analyse d'études observationnelles n'ont rapporté des mesures d'incidence et d'association entre la prise de BALA et les spasmes musculaires chez les patients MPOC.

Tableau 2.4.2.1 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et la détérioration de la MPOC.

2.4.2.1 Détérioration de la MPOC						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	8,6	-	-
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	8,8	-	-
Korn, 2011 ^[107]	Salmétérol	50	-	5,7	-	-
Kornman, 2011 ^[108]	Salmétérol	50	-	15,3	-	-
Vogelmeier, 2011 ^[109]	Salmétérol	50	-	9,1	-	-
Rossi, 2002 ^[106]	Formotérol	12	-	16,0	-	-
Dahl, 2010 ^[112]	Formotérol	12	-	30,9	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Kerwin, 2013 ^[104]	Indacatérol	75	-	8,7	-	-
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0,41	-	RR= 0,66 (0,47-0,93)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	0,35	-	RR= 0,71 (0,54-0,92)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0,59	-	RR= 0,75 (0,64-0,89)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (100 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.2.2 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les infections du tractus respiratoire.

2.4.2.2 Infections du tractus respiratoire						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Indacatérol ^[110]	Indacatérol	75	-	1,1	-	-
Monographie Salmétérol ^[113]	Salmétérol	50	-	9,0	-	-
Ohar, 2014 ^[114]	Salmétérol	50	-	6,0	-	-
Kornman, 2011 ^[108]	Salmétérol	50	-	0,9	-	-
Rossi, 2002 ^[106]	Formotérol	12	-	10,0	-	-
Dahl, 2010 ^[112]	Formotérol	12	-	5,3	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Kerwin, 2013 ^[104]	Indacatérol	75	-	2,5	-	-
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0,17	-	RR= 1,05 (0,59-1,85)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	0,03	-	RR=0,46 (0,19-1,12)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0,07	-	RR= 0,85 (0,55-1,33)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.2.3 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les maux de tête.

2.4.2.3 Maux de tête						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Indacatérol ^[110]	Indacatérol	75	-	5,1	-	-
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	5,5	-	-
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	3,1	-	-
Barnes, 2010 ^[116]	Indacatérol	75	-	6,3	-	-
Monographie Salmétérol ^[113]	Salmétérol	50	-	12,0	-	-
Korn, 2011 ^[107]	Salmétérol	50	-	3,6	-	-
Ohar, 2014 ^[114]	Salmétérol	50	-	6,0	-	-
Monographie Formotérol ^[111]	Formotérol	12	-	30,0	-	-
Barnes, 2010 ^[116]	Formotérol	12	-	5,4	-	-
Singh, 2012 ^[117]	Formotérol	12	-	2,7	-	-
Rossi, 2002 ^[106]	Formotérol	12	-	6,0	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Kerwin, 2013 ^[104]	Indacatérol	75	-	4,4	-	-
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0,33	-	RR= 2,34 (1,46-3,76)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	0,14	-	RR=0,78 (0,47-1,29)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0,08	-	RR= 0,77 (0,50-1,20)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (1000 personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Mann, 1996 ^[119]	Salmétérol	50	2,6	-	-	-

Tableau 2.4.2.4 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les spasmes musculaires.

2.4.2.4 Spasmes musculaires						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Monographie Indacatérol ^[110]	Indacatérol	75	-	1,3	-	-
Barnes, 2010 ^[116]	Indacatérol	75	-	0,9	-	-
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	< 2,0	-	-
Monographie Formotérol ^[111]	Formotérol	12	-	4,0	-	-
Barnes, 2010 ^[116]	Formotérol	12	-	0,9	-	-
Dahl, 2010 ^[112]	Formotérol	12	-	2,8	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0,06	-	RR= 1,30 (0,47-3,59)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	0,06	-	RR=1,26 (0,63-2,54)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0,05	-	RR=1,69 (0,93-3,04)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.2.5 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les tremblements.

2.4.2.5 Tremblements						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	< 2,0	-	-
Monographie Formotérol ^[111]	Formotrol	12	-	4,0	-	-
Rossi, 2002 ^[106]	Formotérol	12	-	1,0	-	-
Dahl, 2010 ^[112]	Formotérol	12	-	1,2	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0	-	-	-
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	0,01	-	-	-
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0,02	-	-	-
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.2.6: Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec la prise de BALA et les palpitations.

2.4.2.6 Palpitations						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Ferguson, 2003 ^[120]	Salmétérol	50	-	< 1,0	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0,01	-	RR= 0,98 (0,09-10,6)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	2,02	-	RR= 0,54 (0,08-3,83)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0	-	RR= 0,14 (0,02-1,08)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Tableau 2.4.2.7 : Résumé des données disponibles dans la littérature en lien avec l'incidence et l'association entre la prise de BALA et la tachycardie.

2.4.2.7 Tachycardie						
Essais cliniques randomisés contrôlés	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Kerwin, 2011 ^[103]	Indacatérol	75	-	< 2,0	-	-
Ferguson, 2003 ^[120]	Salmétérol	50	-	< 1,0	-	-
Dahl, 2010 ^[112]	Formotérol	12	-	0,5	-	-
Méta-analyses d'RCT	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Donohue, 2011 ^[105]	Indacatérol	75	0,01	-	RR= 1,15 (0,10-13,6)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Salmétérol	50	0,01	-	RR= 2,77 (0,18-41,90)	Placebo
Donohue, 2011 ^[105]	Formotérol	12	0,01	-	RR= 0,30 (0,06-1,46)	Placebo
Études observationnelles	Molécules	Doses (mcg)	Incidence (personnes-année)	Incidence (%)	Association (IC95%)	Comparateur
Aucune étude répertoriée						

Chapitre 3 : Problématique, objectifs et hypothèses

Les objectifs des deux articles inclus dans ce mémoire sont présentés dans ce chapitre.

3.1 Problématique

Depuis quelques années, plusieurs études ont été publiées au sujet de l'ACOS. Toutefois, il n'existe aucun consensus en ce qui concerne la définition, le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. En absence de lignes directrices précises il semblerait que les patients atteints de l'ACOS soient traités à la fois comme les asthmatiques et les patients atteints de la MPOC. À ce jour, très peu d'études en situation de vie réelle ont évaluées les effets indésirables des bronchodilatateurs à longue durée d'action, utilisés dans le traitement de la MPOC et de l'ACOS.

3.2 Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists

3.2.1 Objectif

- Décrire la perception des pneumologues concernant la définition, la méthode de diagnostic, de traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS.

3.2.2 Hypothèse

- Une ambiguïté existe dans la définition, le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS.

3.3 Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic

3.3.1 Objectif

- Estimer la fréquence des effets indésirables communs chez les patients souffrant de MPOC traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action, en situation réelle.

3.3.2 Hypothèse

- Les effets indésirables sont fréquents dans la population de patients MPOC ou ACOS traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action.

Chapitre 4 : Méthodologie

La méthodologie de chacun des objectifs de ce mémoire est décrite dans les articles présentés au chapitre 5. Un résumé des méthodologies sera présenté dans la présente section. Les informations pertinentes n'ayant pu être transmises dans les articles, faute d'espace, ont été incluses dans cette section.

4.1 Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists

4.1.1 Devis de l'étude et recrutement des participants

Cette étude qualitative a permis de décrire comment sont perçus la définition, la méthode de diagnostic et de traitement ainsi que l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS par les pneumologues. Pour ce faire, deux groupes de discussion ont été mis en place dans deux centres hospitaliers du Québec soit l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). Une invitation a été lancée via courrier électronique, à tous les pneumologues des cliniques externes de pneumologie de l'HSCM et du CHUS.

4.1.2 Groupe de discussion avec les pneumologues

Afin de faciliter la discussion dans les groupes, entre quatre et huit participants étaient attendus à chacune des séances. Un modérateur était en charge d'animer et de veiller au bon déroulement des discussions et cette tâche a été accomplie par la même personne pour les deux séances. Un observateur était présent lors des rencontres pour aider le modérateur dans la prise de notes sur les propos et le non-verbal des pneumologues. La technique d'échantillonnage par saturation a été envisagée. Toutefois, pour des raisons hors de notre contrôle, seulement deux groupes de discussion ont été réalisés. Nous considérons que la saturation n'était pas loin d'être atteinte, car

l'apport de propriétés nouvelles au concept de l'ACOS durant le deuxième groupe de discussion n'était pas tellement grand.

4.1.2.1 Grille d'entretien

Une grille d'entretien a été élaborée au préalable afin de structurer le déroulement des groupes de discussion.

Trois thèmes ont été abordés durant les groupes de discussion, soit le diagnostic de l'ACOS, le traitement de l'ACOS et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. Des questions neutres et ouvertes, concernant les différents thèmes ont été composées afin de détailler la diversité des opinions de pneumologues au sujet de l'ACOS. Ces discussions avaient également comme but de décrire la facilité qu'on les pneumologues pour diagnostiquer, traiter et évaluer la maîtrise de l'ACOS (figure 4.1.2.1).

4.1.3 Analyse des données

À la fin de chaque groupe de discussion, les pneumologues ont complété une fiche signalétique. Ils devaient indiquer leur centre hospitalier affilié, leur nombre d'année de pratique dans ce centre ainsi que le nombre d'années totales de pratique à titre de pneumologue. Des statistiques descriptives ont été calculées à partir de ces informations afin de caractériser les participants aux groupes de discussion. Lors de l'analyse, un numéro a été attribué à chacun des centres hospitaliers participants ainsi qu'à chacun des pneumologues afin de préserver leur anonymat.

Les discussions ont été enregistrées à l'aide d'un magnétophone, afin d'éviter la perte d'informations durant les séances. Les enregistrements ont été transcrits de manière individuelle par un membre de l'équipe de recherche et la transcription a été complétée à l'aide des informations supplémentaires, prises par les observateurs lors des séances. Chaque transcription a été codée de manière individuelle par deux membres de l'équipe de recherche. Les étapes de transcription et de codage ont été faites de manière séparée pour chacun des groupes de discussion.

La définition de l'ACOS a été abordée de manière répétitive durant les groupes de discussion et les deux membres de l'équipe réalisant le codage ont cru bon d'ajouter un thème pour l'analyse. La grille d'analyse a donc été modifiée afin d'inclure un quatrième thème (la définition). Chaque thème a été divisé en sous-thème, afin de permettre une catégorisation optimale des propos des pneumologues (Tableau 4.1.3).

Lors du codage, chaque expression significative se trouvant dans les transcriptions a été classée dans la catégorie appropriée de la grille d'analyse. Le pourcentage de pneumologues en accord avec chacune des expressions catégorisées dans la grille d'analyse a été calculé. Finalement, une analyse synthèse a été réalisée. Les analyses ont été réalisées avec les conseils de Johanne Collin.

Figure 4.1.2.1 : Grille d’entretien utilisée pour l’animation des groupes de discussion sur l’ACOS.

<p>1. Diagnostic de l’ACOS (20 minutes)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Pouvez-vous me définir ce qu’est selon vous le syndrome de chevauchement de l’asthme et de la MPOC ? Selon vos connaissances et votre expérience. b. Avez-vous un exemple concret d’un patient type atteint de l’ACOS? c. Quelles sont les caractéristiques cliniques utilisées par les pneumologues pour diagnostiquer un patient atteint d’ACOS? d. Les directives pour le diagnostic de l’ACOS énoncées par les lignes directrices GINA et GOLD 2014, sont-elles suffisamment claires? Pouvez-vous me préciser en quoi elles le sont ou ne le sont pas? e. Dans le cas où les lignes directrices ne sont pas claires, pouvez-vous me décrire le cheminement à suivre, selon vous, pour diagnostiquer un patient avec ACOS? f. La méthode de diagnostic que vous utilisez s’appuie sur quel outil? g. Est-ce que tout le département utilise le même outil?
<p>2. Traitement de l’ACOS</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Selon votre expérience, quelles sont les classes de médicaments respiratoires qui sont présentement utilisées dans le traitement de l’ACOS? b. Pour chacune des classes mentionnées précédemment, pouvez-vous me donner les médicaments qui sont utilisés? c. Que savez-vous de ce que proposent les lignes directrices concernant le traitement des patients atteints d’ACOS? d. Quelle est votre opinion concernant ces lignes directrices? e. Selon-vous, quel serait le traitement d’entretien optimal pour un patient type atteint d’ACOS?
<p>3. Évaluation de la maîtrise de l’ACOS</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Comment procédez-vous lors de l’évaluation de la maîtrise d’un patient atteint de l’ACOS? b. Pouvez-vous me donner un exemple concret d’un questionnaire ou d’un protocole utilisé pour évaluer la maîtrise de l’ACOS chez le patient? c. Quels sont les critères sur lesquels vous vous appuyez pour déterminer si le patient maîtrise sa maladie en l’occurrence l’ACOS?

Tableau 4.1.3 : Grille d'analyse des groupes de discussions sur l'ACOS.

Définition de l'ACOS	Différentes terminologies employées pour définir l'ACOS.
	Définition de l'ACOS selon l'expérience de chaque participant.
	Opinion des pneumologues concernant la définition de l'ACOS proposée par les lignes directrices.
	Définition de l'ACOS selon différents phénotypes de la maladie.
Diagnostic de l'ACOS	Diagnostic basé sur les caractéristiques cliniques des patients.
	Mesure de la fonction pulmonaire employée pour le diagnostic de l'ACOS.
	Opinion des pneumologues concernant la méthode de diagnostic de l'ACOS proposée par les lignes directrices.
	Diagnostic global de la maladie.
Traitement de l'ACOS	Utilisation des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'ACOS
	Utilisation des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action dans le traitement de l'ACOS.
	Opinion des pneumologues concernant la méthode de traitement de l'ACOS proposée par les lignes directrices.
	Traitement global de l'ACOS.
Évaluation de la maîtrise de l'ACOS	Évaluation de la maîtrise de l'ACOS selon l'expérience personnelle du pneumologue.
	Évaluation de la maîtrise de l'ACOS selon les caractéristiques cliniques des patients.
	Utilisation des services de santé.

4.2 Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic

4.2.1 Déroulement de l'étude

4.2.1.1 Devis de l'étude

Un devis d'étude transversale a été utilisé afin d'évaluer les effets indésirables des patients MPOC traités avec au moins un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action. Les patients ont été sélectionnés à partir du REgistre de données en Santé Pulmonaire (RESP) entre mars et juin 2015.

4.2.1.2 RESP

RESP est une banque de données mixte (données cliniques et données provenant des banques de données administratives) comprenant des patients adultes souffrant d'asthme et/ou de MPOC. Les patients sont recrutés aux cliniques externes de pneumologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) et du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (CHUS). Pour être inclus dans RESP, les patients doivent avoir un diagnostic d'asthme et/ou de MPOC confirmé par un pneumologue de l'HSCM ou du CHUS, être âgé de 18 ans ou plus, être suivi à la clinique externe de pneumologie du CHUS ou de l'HSCM (≥ 1 visite) et parler le français ou l'anglais. Les patients éligibles sont invités par un membre de l'équipe traitante de la clinique externe de pneumologie du CHUS ou directement par l'assistante de recherche à l'HSCM. Lorsque les patients acceptent d'être recrutés dans RESP, l'assistante de recherche leur fait signer le formulaire de consentement. Par la suite, les participants doivent remplir un questionnaire avec l'assistante de recherche (entrevue semi-dirigée). Ce questionnaire recueille des informations reliées au statut socioéconomique du patient (âge, sexe, revenu familial, type d'assurance médicaments, numéro d'assurance maladie, numéro d'assurance médicaments, etc), des informations sur la condition médicale et la maladie respiratoire du patient (ex : durée de la maladie, fréquence des crises d'asthme ou exacerbations de la MPOC, maîtrise de l'asthme ou de la MPOC, qualité de vie), ainsi que sur les habitudes de vie du patient (tabagisme, activité

physique, consommation d'alcool). Une fois le questionnaire rempli, l'assistante de recherche consulte le dossier médical du patient pour collecter de l'information sur plusieurs aspects cliniques de l'asthme ou de la MPOC, soit les mesures de fonction pulmonaire, le niveau de sévérité de l'asthme ou de la MPOC, les médicaments prescrits, les comorbidités et quelques autres variables.

La mise à jour des données provenant du dossier médical est faite une fois par année et une copie des prescriptions faite par le pneumologue pour le traitement de l'asthme ou de la MPOC (lorsque disponible) est versée au dossier. Les données contenues dans RESP peuvent être croisées avec les données sur les services pharmaceutiques et médicaux, des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la Maintenance et exploitation pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO) et du registre de données sur les médicaments (reMed). reMed est une base de données sur les médicaments dispensés en pharmacie pour les personnes qui ont une assurance médicaments privée. Les informations sur les médicaments d'ordonnance achetés dans les différentes pharmacies du Québec, sont obtenues à partir de la date d'entrée du patient dans la cohorte et ce jusqu'à 12 mois suivant son entrée. Ces informations proviennent des fournisseurs de services informatiques des pharmacies où les patients vont chercher leurs prescriptions.

4.2.1.3 Recrutement des participants

Les patients enregistrés dans RESP et ayant accepté d'être contactés pour des études futures ont reçu une lettre explicative du projet de recherche, le formulaire de consentement et le questionnaire ainsi qu'un appel de courtoisie de la part de l'équipe de recherche, entre mars et juin 2015. Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient retourner le formulaire de consentement signé et répondre à un questionnaire téléphonique. Les patients ayant manifesté le désir de ne pas participer ont été considérés comme des non-participants. La procédure complète pour le recrutement des participants est décrite en détail dans l'article sur les effets indésirables chez les patients MPOC traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action [121], présentée dans le chapitre 5 de ce mémoire.

4.2.2 Développement du questionnaire

Une revue de la littérature a été faite afin d'identifier les effets indésirables rapportés le plus souvent dans les essais cliniques randomisés contrôlés sur les ACLA et les BALA. Les données disponibles dans les études observationnelles et les monographies de produits ont également été considérées. Le questionnaire a été construit afin de questionner les patients de manière précise et directe sur les effets indésirables qu'il pourrait ressentir.

4.2.2.1 Pré-test du questionnaire

Le questionnaire a été testé auprès de cinq patients souffrant de MPOC et suivis à la clinique externe de pneumologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. Les patients ont répondu au questionnaire comme s'ils faisaient partie de l'étude et ont donné leur avis concernant la clarté et la formulation des questions. Les entrevues avec le patient ont été enregistrées afin de pouvoir tenir compte de toutes les suggestions. Cette étape préparatoire a permis la modification du questionnaire suite aux suggestions des participants afin d'en augmenter sa clarté et sa compréhension. Un formulaire de consentement a été signé par tous les patients avant le pré-test du questionnaire.

4.2.3 Collecte des données

Les patients MPOC inclus dans l'étude ont répondu à un questionnaire téléphonique sur les potentiels effets indésirables qu'ils peuvent ressentir suite à la prise de bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action. Les participants ont été questionnés sur leur prise de médicaments actuels ou passé lorsqu'ils ont complété le questionnaire. Les patients devaient faire appel à leur mémoire afin de répondre aux questions sur les effets indésirables pouvant être survenus sur différentes périodes de temps soit une semaine, un mois et six mois. Plus de détails concernant la collecte de données sont disponibles dans l'article présenté à la section 5.2 du chapitre 5.

4.2.4 Issues

Les effets indésirables ont été évalués par le patient sur une échelle ordinale (jamais/rarement/parfois/assez souvent/ tout le temps) ou de manière dichotomique (oui/non). Les effets indésirables ont été évalués dans la semaine, le mois ou les six mois précédant la réponse au questionnaire, selon le type d'effets indésirables. L'utilisation d'un ACLA plus d'une fois par jour lorsqu'il était prescrit une seule fois par jour a également été évalué. Finalement, les patients ont été questionnés sur la possibilité qu'un effet indésirable les empêche d'accomplir une tâche quotidienne.

4.2.5 Analyses statistiques

Des analyses descriptives des caractéristiques des participants et des non-participants ont été réalisées à des fins de comparaison. Des tests statistiques (test t de Student pour les variables continues et le χ^2 pour les variables catégorielles) ont été effectués. Les mêmes types d'analyses ont également été réalisées selon le traitement des patients (groupe ACLA seul, groupe BALA seul, groupe ACLA et BALA : ACLA+BALA).

Tout d'abord, la proportion des effets indésirables rapportée (assez souvent ou tout le temps) chez les patients de l'étude, a été calculée pour chacun des effets indésirables de manière individuelle. Lors du questionnaire, la proportion de patients ayant souligné avoir eu au moins un effet indésirable dans la semaine, le mois ou les six mois précédant leur réponse a également été compilé. En terminant, la proportion des patients ayant signalé avoir eu au moins un effet indésirable les empêchant d'accomplir une tâche quotidienne a été recensé tout comme ceux ayant divulgué prendre leur ACLA plus d'une fois par jour parmi les patients à qui il est prescrit une seule fois par jour. Il faut noter que quelques patients ont omis de répondre à certaines questions. Lorsqu'une réponse était manquante, l'effet indésirable a été considéré comme n'étant pas survenu et ce, pour toutes les analyses. Pour obtenir plus de détails sur les analyses statistiques, consulter l'article présenté à la section 5.2 du chapitre 5.

Chapitre 5: Résultats

Les résultats des études réalisées dans le cadre de ce mémoire sont présentés ci-dessous.

5.1 Premier article :

Rodrigue C, Beauchesne MF, Mallette V, Lemièrè C, Larivée P, Blais L. Characterization of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome : a qualitative analysis of focus groups comprising pulmonologists. En préparation pour soumission au COPD journal en juillet 2016.

5.2 Deuxième article:

Rodrigue C, Beauchesne MF, Savaria F, Forget A, Lemièrè C, Larivée P, Blais L. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respiratory Medicine*. 2016, 113:65-73.

5.1 Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists

Characterization of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: A Qualitative Analysis of Focus Groups Comprising Pulmonologists

Claudie Rodrigue^a, Marie-France Beauchesne^{a,b,c,f}, Valérie Mallette^a, Catherine Lemièr^{d,e}, Pierre Larivée^{c,f}, Lucie Blais^{a,e,*}.

^a Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal H3C 3J7, Canada

^b Pharmacy Department, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke J1H 5N4, Canada

^c Centre de Recherche, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke J1H 5N4, Canada

^d Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal H3C 3J7, Canada

^e Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal H4J 1C5, Canada

^f Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke J1H 5N4, Canada

*Corresponding author (L. Blais). Université de Montréal, Faculté de Pharmacie, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada.

Tel.: +1 514 343 6111 x 3786; fax: +1 514 343 6057.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ACOS, overlap syndrome, focus group

Abstract

Words: 243

Approximately 15%–20% of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) also display characteristics of asthma. In May 2014, asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) was included in the Global Initiative for Asthma and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines, but the recommendations remain unclear. We evaluated how pulmonologists at university healthcare centers diagnose and treat ACOS, and how they assess its control. All pulmonologists with ≥ 1 years' experience who treated patients with asthma, COPD, or ACOS at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal or the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke were invited to participate in focus groups. Two focus groups (1 hour duration) were convened with seven and five participants, respectively. According to pulmonologists from both institutions, ACOS is a new name for an existing syndrome rather than a new disease. It is characterized by incomplete reversible airflow limitations and changes in forced expiratory volume in 1 s over time. The pulmonologists noted that its diagnosis must be based on clinical characteristics, pulmonary function test results, and clinical intuition. To diagnosed ACOS, pulmonologists must rely on their clinical judgment. They also agreed that the treatment of patients with ACOS should target the features of both asthma and COPD. Pulmonologists from both institutions used asthma control criteria to assess ACOS control. A more precise definition of ACOS could help clinicians to understand the syndrome and establish objective criteria for ACOS diagnosis, which might prevent its misdiagnosis.

Introduction

Asthma is a prevalent disease that affects all age groups. It is characterized by chronic airway inflammation and is defined according to its symptoms, including cough, wheezing, shortness of breath, and chest tightness, that vary over time [1]. In 2015, approximately 300 million people are affected by asthma worldwide [2]. According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) “a common preventable and treatable disease, is characterized by a persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles or gases” [3]. In 2016, the World Health Organization estimates that 65 million people worldwide suffer from moderate to severe COPD [4].

It is increasingly recognized that asthma and COPD can coexist in the same patient. It is estimated that 15%–55% of patients with airway obstruction have asthma–COPD overlap syndrome (ACOS) [1, 5-7]. Several studies have described clinical characteristics of patients diagnosed with ACOS as well as their use of health care services [8-13], but different definitions of ACOS were used, which makes it difficult to compare the results between these studies. In May 2014, the Global Initiative for Asthma (GINA) and GOLD guidelines included recommendations for the diagnosis and treatment of ACOS, but these recommendations remain imprecise in a clinical setting [14]. Although persistent airflow limitation with several features shared between asthma and COPD is the most precise definition of ACOS available [3], this definition is still unclear. Moreover, patients with ACOS are commonly excluded from clinical trials assessing new medications [15].

Therefore, the aim of this study was to evaluate how pulmonologists at university healthcare centers define ACOS, how they diagnose and treat it, and how they assess its control. Our objectives were to better understand how pulmonologists manage this syndrome and to determine whether the current guidelines need to be improved.

Materials and methods

In this qualitative study, we arranged two focus groups to determine how pulmonologists define ACOS, how they diagnose and treat it, and how they are assessing its control. One focus group was held at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, a tertiary care center affiliated with the Université de Montréal. The second focus group was held at the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, a regional university hospital affiliated with the Université de Sherbrooke. To preserve the participants' identities, the hospitals will be numbered hereafter.

Pulmonologists with ≥ 1 years' experience at their affiliated hospital's pulmonology department and who treated patients with asthma, COPD, or ACOS were invited by e-mail to participate in one of the two focus groups. To facilitate the discussions, between four and eight participants were expected to take part in each of the focus groups. A moderator and an observer were present at both focus groups to lead the discussion and take notes. In each focus group, four themes were discussed in relation to ACOS: definition, diagnosis, treatment, and assessment of control. Prior to the session, the moderator prepared questions that would be used to stimulate the discussion. Both focus groups were recorded and transcribed. Using the transcripts, a coding scheme was developed to classify significant text segments of the discussions, as presented in Figure 1.

Then, the transcripts were analyzed in a qualitative manner by two independent researchers. The percentages of pulmonologists who agreed with the opinions that emerged from the focus groups in relation to the definition, diagnosis, treatment, and assessment of control of ACOS were calculated using Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). To characterize the focus group's participants, the baseline characteristics of the participating pulmonologists, including their years of practice, their affiliated hospital, and the percentage of patients with asthma, COPD, and ACOS they usually see per month, were collected by questionnaires at the end of each focus group. The percentage of men who participated in each focus group was calculated using the information collected by the moderator in each discussion group.

Ethics approval

The ethics committees at Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke approved this study.

Results

As shown in Table 1, 12 pulmonologists participated in the focus groups, with 7 at institution #1 and 5 at institution #2. The mean experience of pulmonologists at institutions #1 and #2 was 19 and 25 years, respectively. The focus groups at institutions #1 and #2, comprised 57.1% and 80.0% men, respectively. The percentages of patients with asthma, COPD, and ACOS the pulmonologists estimated per month were 25.7% 54.3%, and 14.3%, respectively, at institution #1 and were 29.2%, 46.6%, and 34.0%, respectively, at institution #2.

In each focus group, the pulmonologists reported their opinions on the definition, diagnosis, treatment, and assessment of control of ACOS. The percentage of pulmonologists who agreed with the statements suggested in the focus groups are reported in Figures 2–5.

Definition of ACOS

All pulmonologists reported that the definition of ACOS given in the GINA and GOLD guidelines is not perfectly clear. According to the pulmonologists, ACOS is not a new disease, but instead describes a clinical entity that has existed for a long time. In recent years, this term has emerged to replace previously used terms such as asthmatic bronchitis, asthma with fixed obstruction, and COPD with a bronchospastic component.

All pulmonologists agreed that ACOS should be defined as the presence of characteristics of both asthma and COPD. Fifty percent of the pulmonologists reported that the spirometric and clinical features of asthma and COPD shared by patients with ACOS include a history of smoking, expectoration, classical symptoms of asthma such as wheezing and coughing, daily changes in patient clinical status, and a history of asthma in childhood. Nevertheless, there is some ambiguity in the definition of ACOS. Fifty percent of the pulmonologists also reported that patients with ACOS remain symptomatic and have an obstruction that persists despite treatment.

All pulmonologists reported that there are two phenotypes of ACOS (Figure 6) and 20% of the pulmonologists stated that these phenotypes are pathophysiologically different. The first phenotype is dominated by asthma characteristics and the second phenotype is dominated by COPD characteristics.

Diagnosis of ACOS

Most (90%) of the pulmonologists mentioned that the guidelines for ACOS diagnosis are unclear. Moreover, each pulmonologist based the diagnosis of ACOS on their clinical intuition. According to 60% of the pulmonologists, more than one visit is needed to diagnose ACOS. The pulmonologists recommended the use of spirometry tests to help differentiate ACOS, asthma, and COPD because patients with ACOS have more fluctuations in lung function over time and their pulmonary function is between that of patients with asthma and those with COPD, meaning pulmonary dysfunction is partially reversible but never returns to normal. The guidelines state that “It needs an improvement in forced expiratory volume in 1s (FEV₁) of at least 15% and 400 mL, in order to diagnose a patient with ACOS” [15, 16]. The pulmonologists said that there is a gray zone in FEV₁ improvement of between 200 ml and 400 ml, and that further investigations are sometimes required before diagnosing asthma, COPD, or ACOS. They also mentioned that an improvement in FEV₁ of 400 ml should not be immediately associated with ACOS because a combination of symptoms is needed to adequately diagnose ACOS.

According to the pulmonologists, even if lung function variability and emphysema are two elements that can facilitate the diagnosis of ACOS, other symptoms are still required for an adequate diagnosis. The pulmonologists described representative cases to illustrate the diagnosis of ACOS (Table 2). The pulmonologists also mentioned that the sputum eosinophil count could help to distinguish the two ACOS phenotypes, because one phenotype is dominated by eosinophils in sputum and the other phenotype is dominated by neutrophils in sputum. Peripheral blood eosinophilia was not mentioned as a useful feature helping clinicians in making an ACOS diagnosis. Half of the pulmonologists mentioned that there is currently no billing code in the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) associated with medical procedures for ACOS, thus complicating the diagnosis of the overlap of asthma and COPD.

Treatment of ACOS

All pulmonologists agreed with the fact that, at the time of the focus groups, there was a lack of clinical studies on the treatment of ACOS. Some pulmonologists said that they have to use a trial and error process to treat patients with ACOS. They also noticed that patients come to their first consultation in pulmonology already with a prescription of respiratory treatments made in primary care by a general practitioner. However, all of the pulmonologists agreed that inhaled corticosteroids (ICS) should be introduced early in the treatment of ACOS. According to 36.4% of the pulmonologists, an ICS should be used in combination with a long-acting beta₂-agonist (LABA). A long-acting anticholinergic (LAAC) should be added to ICS+LABA combination if a fixed component remains. Moreover, 45% of the pulmonologists reported that patients with ACOS seem to respond well to prednisone. Some pulmonologists (47.1%) mentioned that lung function reversibility should be documented long before treating a patient with long-term ICS. According to some pulmonologists, the two phenotypes of ACOS are similar in terms of their treatment strategies, despite differences in their underlying pathophysiologies. They emphasized that it is not a major mistake to treat a poorly evaluated patient with triple therapy (ICS+LABA+LAAC), because studies on anticholinergics and beta₂-agonists in COPD and severe asthma converge to the same treatments. Nevertheless, other pulmonologists reported that the syndrome features can cause different responses to treatments. Some pulmonologists also mentioned that antileukotrienes could be used to treat patients whose ACOS shares more features with asthma than with COPD.

On a different note, 58.3% of the pulmonologists said that controlling the patient's environment is an important part of the treatment of ACOS. Finally, a minority (8.3%) of pulmonologists mentioned that patients with ACOS respond less well to bronchodilators than do asthmatic patients.

Assessment of ACOS control

All pulmonologists based their evaluation on asthma-control criteria to assess ACOS control. Some pulmonologists (41.7%) also considered the number of annual exacerbations, quality of life, and exercise tolerance. According to the pulmonologists, patients with ACOS may experience drug side effects (58.3% of pulmonologists) and comorbidities (41.7% of

pulmonologists) that influence the patient's overall health, and that these events must be considered in the patient's treatment plan.

The opinions of the pulmonologists on the use of healthcare services and costs associated with patients with ACOS were mixed. Overall, 25.0% of pulmonologists reported that patients with ACOS use more healthcare services and 8.3% reported that ACOS generates more costs worldwide, but other pulmonologists did not agree with these statements.

Other relevant topics

Pulmonologists said that, in addition to not having clear guidelines for the diagnosis of ACOS, most of the general practitioners (GPs) lack access to the materials needed (e.g. lung function tests) for the adequate diagnosis of asthma, COPD, or ACOS.

Discussion

The pulmonologists who participated in this study agreed that the definition of ACOS is not perfectly clear, and this was also reported in a qualitative study published in 2015 [15]. In addition, the results show that there is ambiguity in the diagnosis, treatment, and assessment of ACOS control. The GINA and GOLD consensus on the definition of ACOS and the guidelines for the diagnosis and treatment of ACOS indicated that this information should be used to implement studies to better characterize ACOS [3]. This study allowed the advancement of research on ACOS by revealing the current practice and perception of pulmonologists in university centers.

Definition

ACOS definition given by pulmonologists during the focus groups is similar to the one reported in the GOLD and GINA guidelines. Even after the discussion, the definition of ACOS is still ambiguous for pulmonologists. A qualitative study published in Spain suggested the definition of ACOS used by GINA and GOLD as a starting point for a better definition of the syndrome [15].

Diagnosis criteria

The criteria that members of the focus groups reported as important for ACOS diagnosis were a history of asthma in infancy, asthma symptoms, a history of smoking, and a significant sputum eosinophil count exceeding the expected threshold. However, it seemed more difficult for pulmonologists to suggest a specific threshold criterion for the diagnosis of ACOS, because of the variability of the lung function of these patients. So, the pulmonologists used a more general description compared with the descriptions used in earlier studies [15, 16]. A study published in 2015 mentioned that the inflammatory cell count is important to determine the predominance of eosinophilic or neutrophilic cells [17]. Typically, patients with COPD have a greater neutrophil count whereas patients with asthma have a greater eosinophil count [18-20]. Patients with ACOS should have a similar eosinophil count to patients with asthma, but greater than that of patients with COPD [20]. A prospective cohort study evaluating the ACOS diagnostic criteria proposed by Soler-Cataluna in 2012 reported that ACOS patients were significantly different of non-ACOS patients by blood eosinophils ($p < 0,01$) and by IgE ($p < 0,05$) [14]. Thus, combined with pulmonary function measures, the sputum inflammatory cell counts could help to distinguish between asthma, COPD, and ACOS. However, in our study, no pulmonologist has mentioned that the account of blood eosinophils could be an important element in the diagnosis of ACOS.

The diagnosis of ACOS seems to be made differently in each patient according to the pulmonologist's clinical intuition because the diagnosis criteria reported in international guidelines are not clear enough. The establishment of clear guidelines could standardize the diagnosis of ACOS, enable clinicians to properly treat patients, and potentially reduce the morbidity and mortality associated with ACOS.

In 2012, a research team in Spain issued a consensus document on ACOS. Pulmonologist focus groups were organized to identify major and minor criteria for the diagnosis of ACOS. According to the pulmonologists, a diagnosis of ACOS can be made if the patient presents with two of the major criteria: "very positive bronchodilator test (increase of $FEV_1 \geq 15\%$ and ≥ 400 ml over baseline), eosinophilia in sputum and personal history of asthma (history before the age of 40)." Alternatively, patients could present with one minor criterion from the following list

“personal history of atopy, positive bronchodilator test (increase in FEV₁ ≥12% and ≥200 ml over baseline) on 2 or more occasions” and one major criterion from the prior list [16].

Another study published in 2015 agreed with some of the diagnostic criteria proposed in the Spanish study: “eosinophilia in sputum, history of asthma before the age of 40, and increase of FEV₁ ≥15% and ≥400 ml over baseline” [15]. However, they emphasize that the study published in 2012 [16] did not consider the patient’s smoking status, allowing the possibility that the number of patients with ACOS is underestimated [15].

Treatments

At the time of the focus groups, very few clinical studies had evaluated the safety and efficacy of pharmacological treatments of ACOS. As reported by a study published in 2016, patients with ACOS are treated in the same way as patients with asthma or COPD except that LAAC are used less frequently for the treatment of patients with ACOS [14].

In 2012, an expert consensus reported that an ICS should be introduced earlier in combination with a LABA in the treatment of patients with ACOS. The expert consensus also suggested that a LAAC should be added if the patient’s symptoms do not improve [16]. Another study suggested that the inflammatory cell count is an important aspect of treatment because patients with a high eosinophil count respond better to ICS than do patients with a high neutrophil count [20]. They also reported that the eosinophil count in patients with ACOS is similar to that in patients with asthma and higher than that in patients with COPD [20].

Recently, a cross-sectional study reported that 69.2% of patients with ACOS were prescribed an ICS and 30.5% were prescribed a LABA/ICS as initial treatment [21]. In a qualitative study published in 2015, three clinical cases were presented to pulmonologists to discuss treatment options. Each fictive case received a diagnosis of ACOS and the first treatment option suggested was a LABA/ICS combination [15]. Even though all of the published studies have suggested the use of LABA/ICS for the treatment of ACOS patients, additional studies are needed to confirm the safety and efficacy of these treatments in this population.

Most patients have seen a GP before being referred to a pulmonologist. Many patients are already using triple therapy (ICS+LABA+LAAC) before attending an outpatient pulmonology department, and it is very rare for pulmonologists to see patients who are not already on a treatment. Consequently, pulmonologists must first check the adequacy of the patient's current medication and determine whether some changes are necessary.

Sometimes, lung function can decline drastically when an ICS is stopped, and this can help confirm the presence of an asthma component in a patient with COPD, and hence lead to the diagnosis of ACOS. However, this situation is undesirable. Pulmonologists mentioned that another aspect of treatment involves controlling the patient's environment by promoting smoking cessation, immunization, respiratory rehabilitation, healthy diet, and weight loss.

Assessment of ACOS control

This qualitative study was the first to investigate the methods used by pulmonologists to evaluate ACOS control. ACOS control was assessed using both asthma and COPD criteria, particularly the annual number of exacerbations, quality of life, and exercise tolerance. The pulmonologists also mentioned that the side effects of drugs and comorbidities can affect ACOS control, and that environment control for patients with ACOS should be the same as that for patients with asthma. All pulmonologists reported that they evaluate ACOS control based on their knowledge, owing to the lack of specific guidelines.

The pulmonologists reported that it is difficult to achieve ACOS control because there are many features to evaluate, including the annual number of exacerbations, exercise tolerance, and asthma control criteria (daytime and nighttime symptoms, physical activity, absence from work, exacerbations, need for a short-acting beta₂-agonist, FEV₁ or peak expiratory flow [PEF], diurnal PEF variability, and sputum eosinophil count) [22]. However, once the right medication has been found for the patient and good control of ACOS has been achieved, it is quite easy to keep the patient in this state. Patients with ACOS are likely to have symptoms, resulting in more frequent exacerbations, and are more likely to experience non-infectious inflammatory exacerbations. They are also undertreated and their annual decline in respiratory function is rapid. Therefore, these patients frequently attend an emergency department or require

hospitalization, resulting in overuse of healthcare resources. A study reported that 17.6% of patients diagnosed with ACOS experience at least one moderate to severe exacerbation compared to 9.6% of patients with non-ACOS [14].

Strengths and limitations

The focus groups enabled us to identify consensus and disagreements between pulmonologists regarding ACOS. They also allowed us to highlight the difficulties facing healthcare practitioners regarding the diagnosis and treatment of ACOS, and assessing ACOS control. The focus groups were also easy to establish and were inexpensive.

However, some limitations related to the use of focus groups must be taken into account. First, the opinions of the 12 pulmonologists who participated in this study may not represent the opinions of all pulmonologists. Furthermore, the opinions of some of the pulmonologists may have been influenced by the other pulmonologists during the discussions. Finally, some pulmonologists enthusiastically participated in the discussions whereas others were more reserved, which means the opinions of more vocal pulmonologists may dominate because of the limited time available for discussion.

Conclusion

After considering the opinions of pulmonologists working in university centers on the definition, diagnosis, treatment, and evaluation of ACOS control, we believe that clearer guidelines are required. Standardized procedures and guidelines should help clinicians to diagnose and treat ACOS, and to avoid misdiagnosis, which can adversely affect patients. We hope that our findings will prompt the respiratory community to improve the international guidelines on ACOS to provide clearer and more precise guidance to physicians.

Declaration of interest

CR has received a scholarship from the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQ-S). CL has received fees as a consultant for companies GSK , AZ , Teva , Novartis and Merck. CL has received a research grant from GSK and sit on the Committee on asthma and on the executive committee of CTS.

Tables and figures

Table 5.1.1. Characteristics of the participating pulmonologists

Institution	Number of pulmonologists (N = 12)	Gender, male (%)	Mean duration of practice (years)	Length of practice as a pulmonologist at the affiliated hospital			Percentage of patients seen per month with:		
				< 5 years	5–10 years	> 10 years	Asthma	COPD	ACOS
#1	7	57.1	19.3	0.0	28.6	71.4	25.7	54.3	14.3
#2	5	80.0	25.2	0.0	20.0	80.0	29.2	46.6	34.0

Table 5.1.2. Examples of clinical cases reported by the pulmonologists to illustrate typical patients with ACOS

Clinical case description	Suggested diagnosis
<p>Case 1:</p> <p>The patient has atopy, rhinitis or eczema, asthma during childhood, and a history of smoking. Pulmonary function tests revealed a 350–400 ml improvement in post-BD FEV₁, and fixed airflow obstruction.</p>	<p>ACOS</p>
<p>Case 2:</p> <p>The patient presents with clear features of COPD with an FEV₁ of 0.9 L, and is a heavy smoker. When the patient was removed from his workplace, the pulmonologist saw an improvement in FEV₁ and better control of the disease, but exacerbations continued. This patient had clear COPD and asthma components.</p>	<p>ACOS</p>

BD, bronchodilator; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Figure 5.1.1. Coding scheme used to analyze the content from both focus groups.

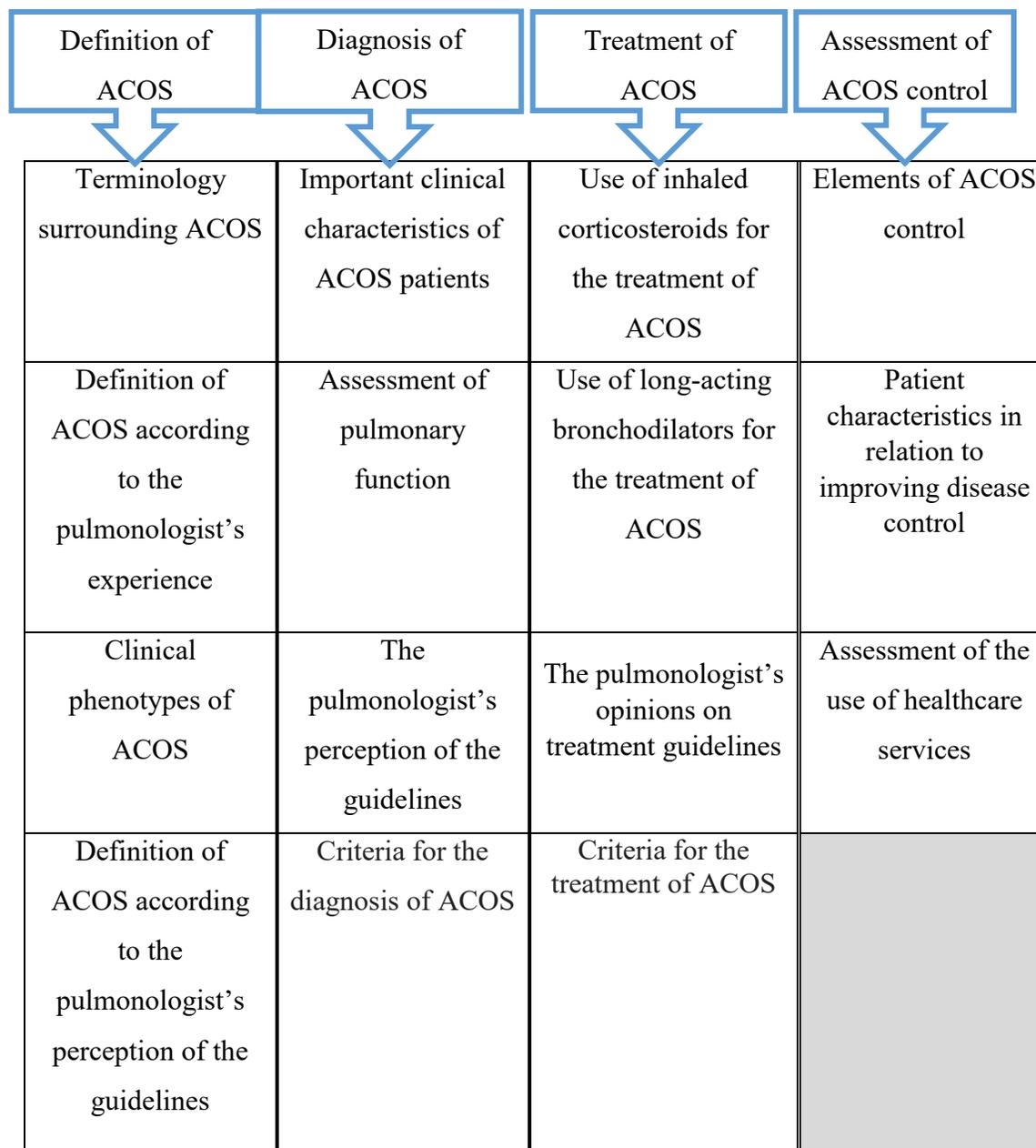
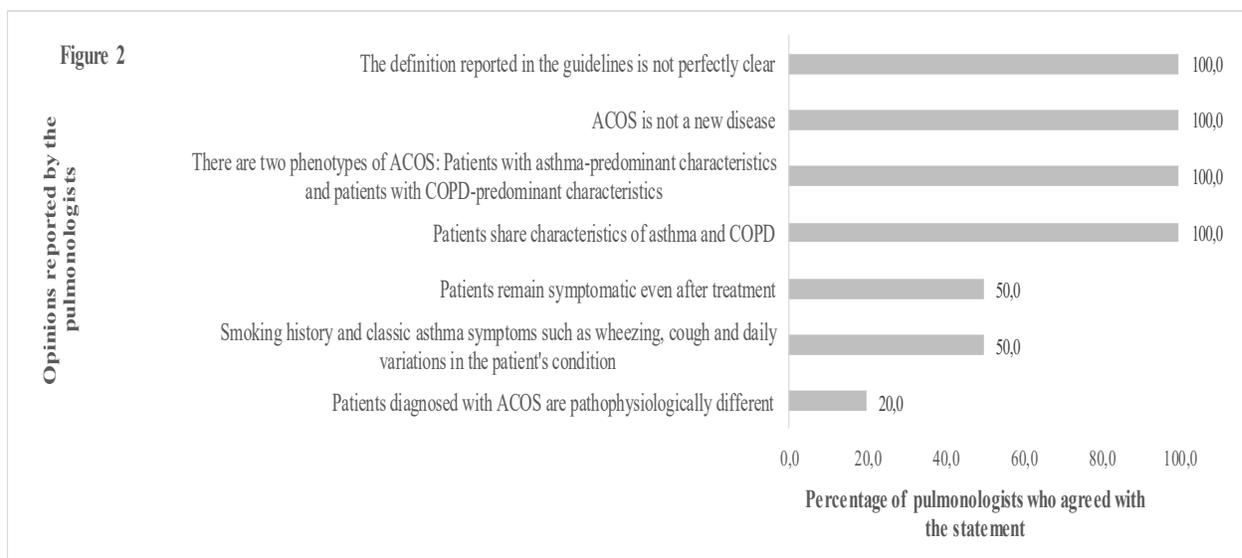
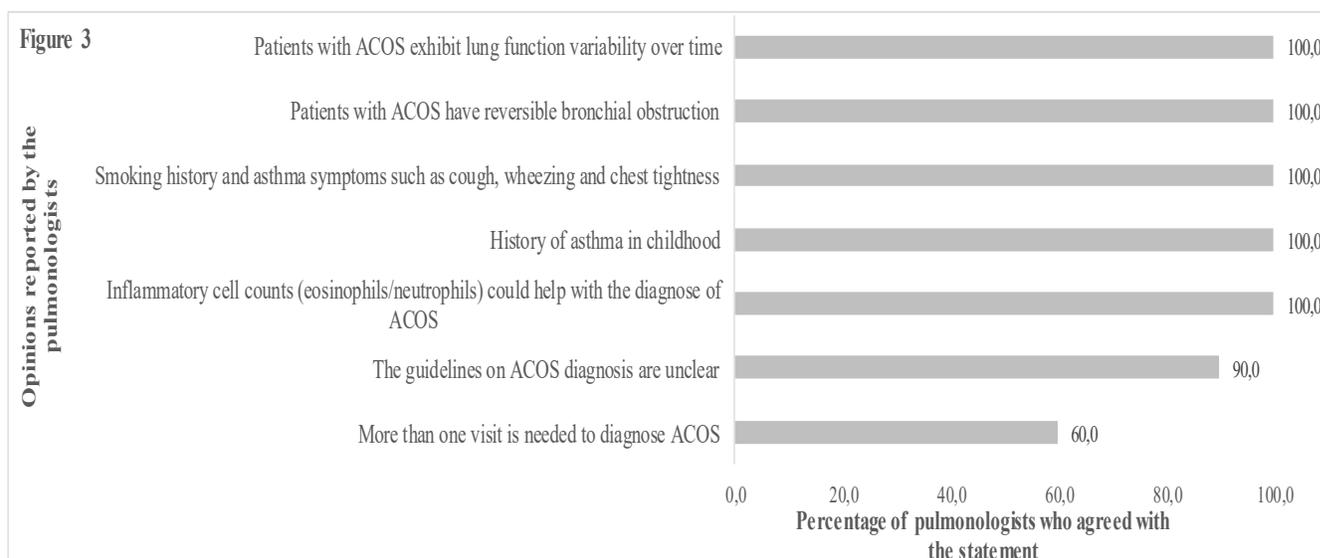


Figure 5.1.2. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the definitions of ACOS reported in the focus groups.



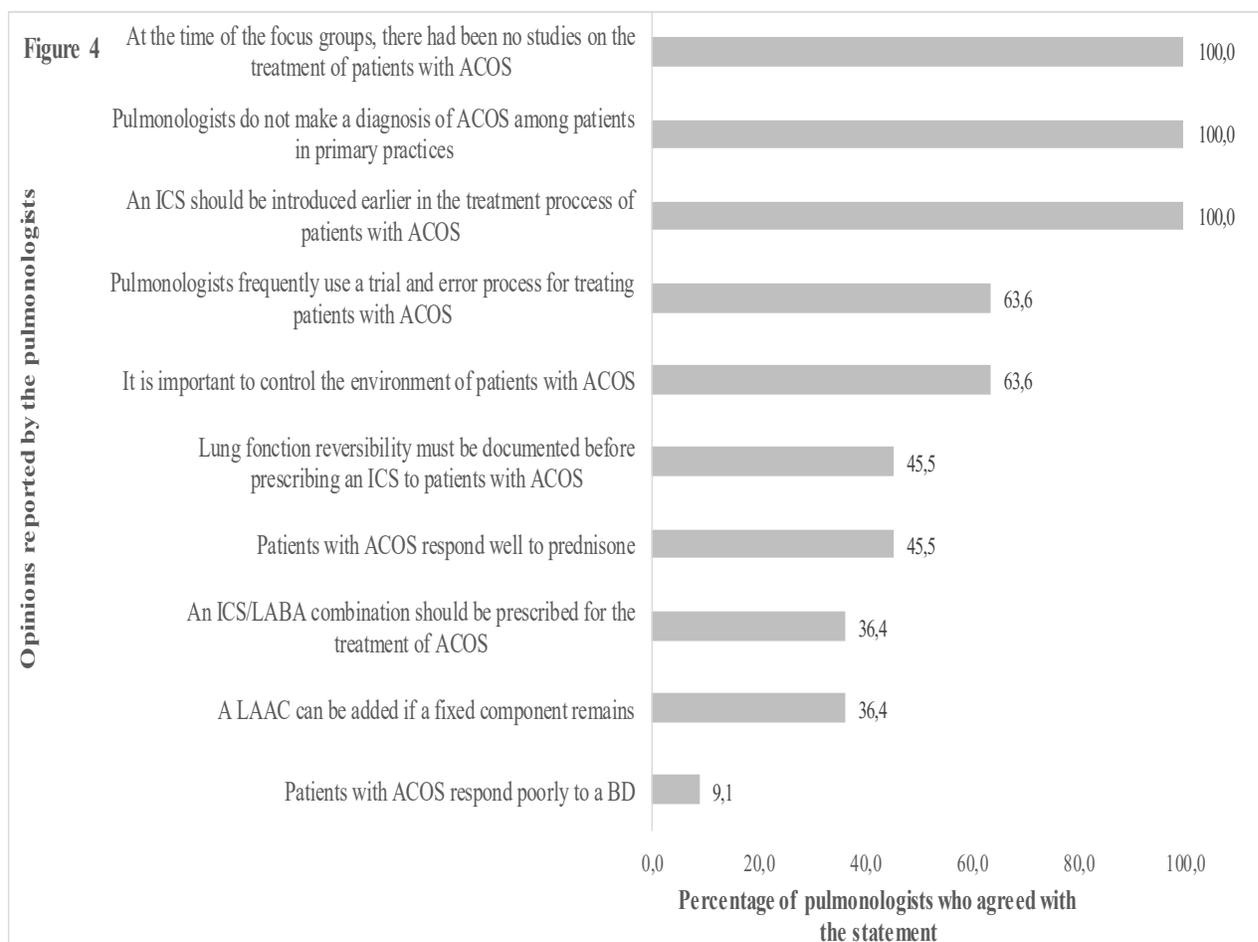
ACOS, asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Figure 5.1.3. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the diagnosis of ACOS reported in the focus groups.



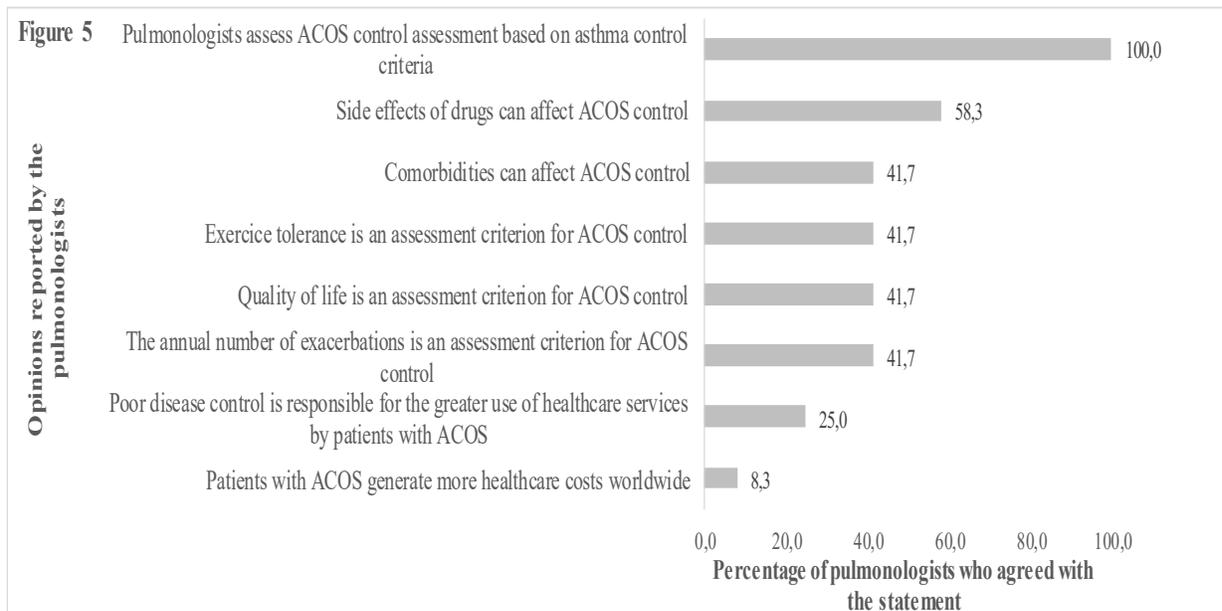
ACOS, asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; RAMQ, Régie de l'Assurance Maladie du Québec.

Figure 5.1.4. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the treatment of ACOS reported in the focus groups.



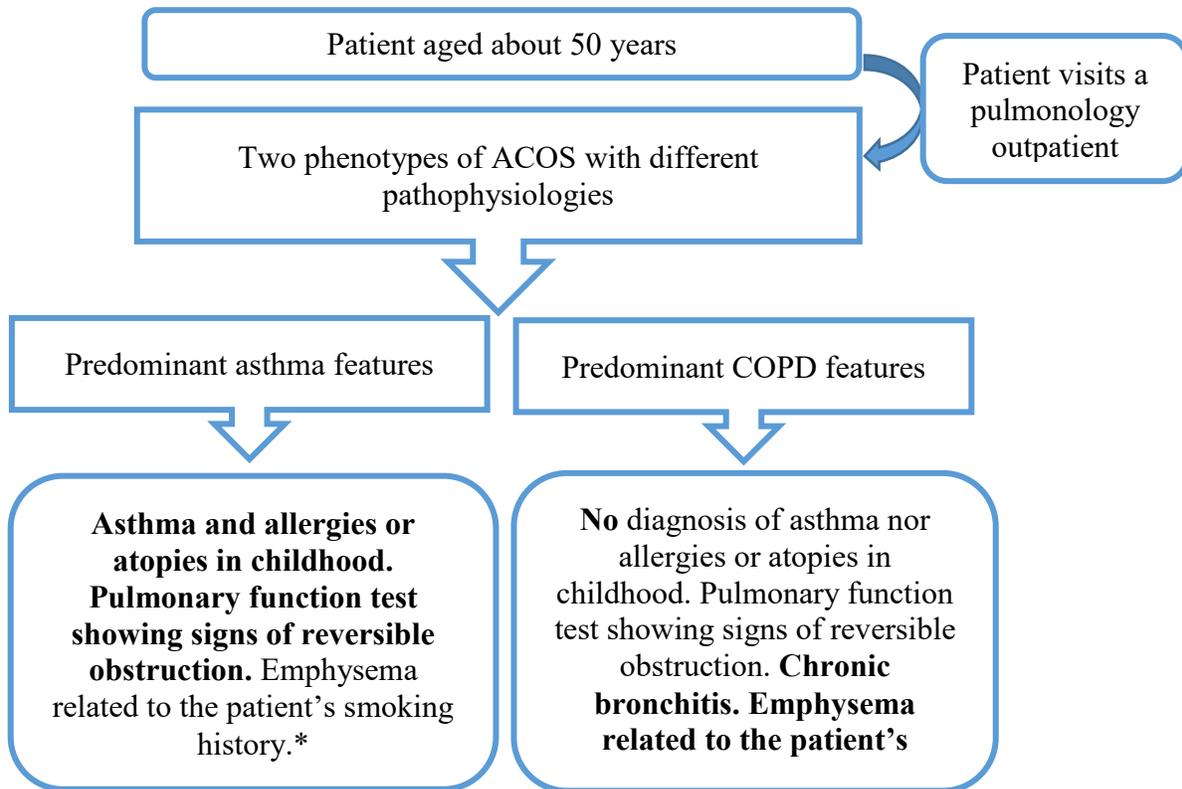
ACOS, asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; BD, bronchodilator; ICS, inhaled corticosteroid; LAAC, long-acting anticholinergic; LABA, long-acting beta₂-agonist.

Figure 5.1.5. Percentage of pulmonologists who agreed with the opinions regarding the assessment of ACOS control reported in the focus groups.



ACOS, asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome.

Figure 5.1.6. Characteristics of the two phenotypes of ACOS proposed by pulmonologists in the focus groups.



*The patients share characteristics of asthma and COPD. The bottom boxes include features found in each phenotype of ACOS. Predominant features of each phenotype are indicated in bold font.

ACOS, asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Bibliographie

1. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):1-7.
2. FitzGerald JM, Bateman ED, Boulet LP, Cruz AA, Haahtela T, Levy ML, et al. Global Strategy for asthma management and prevention. 2015.
3. Decramer M, Vestbo J, Bourbeau J, Celi BR, Hui DS, Lopez Varela MV, et al. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2014) 2014.
4. World Health Organization. Chronic respiratory disease [website]. [cited 2016 17-02]. Available from: http://www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases.pdf.
5. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34(4):812-8.
6. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124(2):474-81.
7. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*. 2008;63(9):761-7.
8. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, Chang E, Akazawa M. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(2):176-85.
9. Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. *Value Health*. 2015;18(6):759-66.
10. Kim MA, Noh CS, Chang YJ, Hong YK, Lee JS, Lee SW, et al. Asthma and COPD overlap syndrome is associated with increased risk of hospitalisation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(7):864-9.
11. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clinical Respiratory Journal*. 2013;7(4):342-6.
12. Menezes AM, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145(2):297-304.
13. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Copd*. 2014;11(2):163-70.
14. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149(1):45-52.
15. Miravittles M, Alcazar B, Alvarez FJ, Bazus T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1321-30.

16. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(9):331-7.
17. Barnes PJ. Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):531-45.
18. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):34-51.
19. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 1:S146-51.
20. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:283-9.
21. Barrecheguren M, Monteagudo M, Ferrer J, Borrell E, Llor C, Esquinas C, et al. Treatment patterns in COPD patients newly diagnosed in primary care. A population-based study. *Respir Med*. 2015.
22. Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J*. 2012;19(6):e81-8.

5.2 Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic

Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic

Claudie Rodrigue^a, Marie-France Beauchesne^{a,b,c,f}, François Savaria^a, Amélie Forget^a, Catherine Lemièr^{d,e}, Pierre Larivée^{c,f}, Lucie Blais^{a,e,*} for the RESP Investigators**

^a Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal H3C 3J7, Canada

^b Pharmacy Department, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke J1H 5N4, Canada

^c Centre de Recherche, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke J1H 5N4, Canada

^d Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal H3C 3J7, Canada

^e Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal H4J 1C5, Canada

^f Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke J1H 5N4, Canada

*Corresponding author (L. Blais). Université de Montréal, Faculté de Pharmacie, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada.

Tel.: +1 514 343 6111 x 3786; fax: +1 514 343 6057.

Abbreviations

AE	Adverse event
BMI	Body mass index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 s
FVC	Forced vital capacity
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines
ICS	Inhaled corticosteroid
LABA	Long-acting β 2-agonist
LAAC	Long-acting anticholinergic
MRC	Medical Research Council
RESP	Registre de Données en Santé Respiratoire

Abstract

Words count: 249

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth leading cause of death in Canada. Most patients with COPD receive long-term treatment with long-acting anticholinergics (LAAC) and/or long-acting β 2-agonists (LABA). Adverse events (AEs) are also likely during long-term treatment with these medications.

Objective: To evaluate the prevalence of AEs in COPD patients on LAAC and LABA in a real-world setting.

Methods: We conducted a cross-sectional study of patients enrolled in the Registre de Données en Santé Pulmonaire (RESP) database, which records information on Canadian patients with asthma or COPD. COPD Patients completed a questionnaire about AEs that may be associated with LAAC and/or LABA. The prevalence of AEs and the corresponding 95% CI were calculated for three groups of patients (LAAC+LABA, LAAC alone, and LABA alone).

Results: Most patients with COPD ($n = 154$) were current or ex-smokers. Over 50% of patients were overweight or obese, and had an annual family income of less or equal to \$42 000. Dry mouth (55.2%, 40%, and 43.5%) and dry throat (33.6%, 26.7%, and 34.8%) occurred most of the time or always in the LAAC+LABA, LAAC, and LABA groups, respectively. Headache was reported by 17.4% of patients in the LABA group, but less than 11.2% in the other groups.

Conclusion: AEs reported in this study deserve clinical attention because they may negatively affect quality of life and treatment adherence of COPD patients.

KEYWORDS: Obstructive lung disease; COPD; adverse events; long-acting bronchodilators

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease characterized by persistent and progressive airways obstruction associated with an inflammatory response [1]. It is the third leading cause of death worldwide [2] and the fourth in Canada [3]. Smoking is the most important risk factor for COPD, being present in 80%–90% of cases, but other risk factors include occupational exposure to dust and chemicals, together with indoor and outdoor pollution [1]. According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guidelines (GOLD), COPD patients can be classified in four different categories (A, B, C and D) based on the extent of airflow limitation, symptoms (according to the COPD assessment test or modified Medical Research Council [MRC] dyspnea scale) and the number of acute exacerbations of COPD per year [1]. Patients in categories A and B have a low risk of acute exacerbations and less (category A) or more symptoms (category B). Patients in categories C and D have a high risk of exacerbation with less (category C) or more symptoms (category D). The recommended first choices in pharmacologic therapy for stable COPD according to each category are as follows: short-acting bronchodilators are recommended for patients in category A. By contrast, long-acting bronchodilators, either long-acting anticholinergics (LAAC) or long-acting β_2 -agonists (LABA), are recommended for patients in category B. For patients in category C, the treatments recommended are a fixed combination of an inhaled corticosteroid (ICS) with a LABA, or LAAC in monotherapy. For patients in category D, a fixed combination of an ICS and a LABA associated with a LAAC or a LAAC in monotherapy is recommended [4]. The main objectives of pharmacologic treatments are to relieve the symptoms of COPD and prevent exacerbations.

Drugs are often associated with adverse events (AEs) that can affect the patient's quality of life. Several randomized controlled trials have investigated the safety of LAAC and LABA in COPD patients. Some of the most common AEs in patients treated with a LAAC included dry mouth (1%–16%) [5-10] and urinary retention (1%-3%) [9, 10]. Some common AEs in patients treated with a LABA included palpitations (1%–10%) [11, 12], muscle cramps (0.1%–8%) [11, 13], and tremors (1%–4%) [11-14]. In patients treated with a combination of LAAC and a LABA, headache (1%–9%) [15-21], urinary tract infection (1%–1.9%) [16, 20, 21], and constipation (1% of patients) were reported [17, 20] . Because randomized controlled trials have strict

inclusion and exclusion criteria, the characteristics of COPD patients enrolled in these studies may differ in terms of comorbidity and age, for example, compared with patients who are prescribed these drugs in actual clinical practice [22, 23].

To date, however, very few studies have investigated the AEs associated with long-acting bronchodilators in a real world setting. A retrospective cohort study reported a higher risk of pneumonia in users of ICS compared to other maintenance therapies for COPD (OR=1.73 95% CI: 1.57-1.90, $p < 0.001$) but did not investigate the incidence of more common adverse events [24]. One cohort study investigated the frequency of AEs in asthma and COPD patients who were treated with the LABA salmeterol, and reported tremor to be the most common AE [25]. Meanwhile, one open-label, 6-month, prospective, uncontrolled study investigated the frequency of AEs in COPD patients treated with the LAAC tiotropium and reported dry mouth to be the most common AE [26]. However, no real-life study has evaluated the frequency of AEs among patients treated with a LAAC in combination with a LABA. Therefore, we conducted a cross-sectional study to evaluate the frequency of common AEs in COPD patients who use these drugs in a real-world clinical setting.

Material and methods

Study design

We performed a cross-sectional study of patients who were selected from the *Registre de Données en Santé Pulmonaire (RESP)*, a multicenter prospective database that records sociodemographic and clinical data of adults with asthma or COPD. Recruitment began in 2010 and is ongoing in two centers in Quebec: Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. Patients registered in the RESP database have a diagnosis of asthma or/and COPD confirmed by a pulmonologist and agreed to be contacted by mail or telephone for research projects. Patients invited to participate in this study were eligible if they were recorded in RESP, and if they were treated with a LAAC and/or a LABA when they answered the questionnaire. Patients were excluded if they were not able to speak and read French, if they were unable to answer the questionnaire or if we were unable to contact them. Figure 1 shows the reasons for exclusion.

An invitation letter, a written consent form, a questionnaire related to AEs, and a pre-paid return envelope were posted to selected patients. The patients were contacted by telephone within 2 weeks after being sent the invitation in order to provide further explanations regarding the study. Patients who agreed to be interviewed by telephone were given the choice to answer the questionnaire during the informative telephone call or to make an appointment to answer the questionnaire by telephone at another time. Patients who accepted to participate in the study were asked to return the signed consent form. Patients were called again if the consent form was not received within 2 weeks. If the signed consent form was not received within 1 month after the first telephone call, the patient was excluded and any data collected during the telephone call were destroyed.

Questionnaire development

A literature review was performed to identify the AEs reported by patients in clinical trials of LAACs and LABAs; product monographs were also reviewed. The selected adverse effects were those that occur most often and those that are more specific to LAAC and LABA. The questionnaire was reviewed by a pharmacist and was pre-tested by five COPD patients being treated in the outpatient pulmonology clinics at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Three of these patients were registered in the RESP database. Patients were asked to report any unclear questions and how the questions could be improved to increase their understanding. Based on the patients' comments, the questionnaire was modified to improve its clarity and comprehension.

Data collection

The research assistant telephoned the eligible patients in order to complete the questionnaire on AEs during the call. Some patients preferred to complete the questionnaire by themselves and return it by mail. Patients were interviewed on their current use of long-acting bronchodilators to update the information on respiratory medications registered at the time of inscription in the RESP database. They were asked if there had been any changes to their long-acting bronchodilator treatment in the preceding 6 months, including the time and reason for the change. Patients were questioned about AEs, more specifically tremors, nervousness, muscular cramps, palpitations, constipation, headaches, unpleasant sensation in the mouth, dry mouth,

dry throat, urinary retention, blurred vision, urinary infections, and respiratory tract infections. They were asked about the presence of these AE in the week, month and 6 months preceding the interview, while being treated with a LAAC and/or a LABA. Sociodemographic data (age, residence, smoking status, body mass index [BMI], and annual family income) and clinical data in the year before inscription in RESP database (participation in a rehabilitation program) and at the inscription in RESP database (oxygen supplementation, mobility assistance, mMRC dyspnea scale, forced expiratory volume in 1 s [FEV₁], FEV₁/forced vital capacity [FVC], comorbidities and co-medication) were retrieved from the RESP database. Smoking status was categorized as current smoker, ex-smoker, and non-smoker. BMI was categorized as underweight (≤ 18.5 kg/m²), normal weight (> 18.5 to ≤ 25 kg/m²), overweight (> 25 to ≤ 30 kg/m²), and obese (> 30 kg/m²). Annual family income was categorized as \leq \$26,000, \$26,001 to \$42,000, \$42,001 to \$62,000 and $>$ \$62,000.

Outcomes

The use of LAAC more than once per day among patients who had a prescription of LAAC once daily was estimated with the information on patient's respiratory medication. Patients were asked to evaluate the occurrence of AEs on an ordinal scale (never/rarely/sometimes/most of the time/always), or as a dichotomous variable for urinary and respiratory tract infections (i.e. yes/no). Patients were asked about the presence of tremors, nervousness, muscular cramps, palpitations, constipation, headache, unpleasant sensation in the mouth, dry mouth, and dry throat in the week before the telephone interview. Urinary retention and blurred vision were assessed for up to 1 month before the interview, while urinary and respiratory tract infections were assessed for up to 6 months before the interview. If the patient did not remember whether a specific AE occurred, we considered that this AE had not occurred. Patients were also asked whether or not the AE prevented them from completing a daily activity and if it led to a change in the treatment regimen.

Statistical analysis

Descriptive statistics (mean and standard deviation for continuous variables and proportions for categorical variables) were calculated. Statistical tests (t tests for continuous variables and χ^2 test for categorical variables) were performed to compare the characteristics of participating and

non-participating patients. *P*-values of < 0.05 were considered statistically significant. The participating patients were classified into three groups according to their use of long-acting bronchodilators at the time of completing the questionnaire: LAAC and LABA (LAAC+LABA group), LAAC only (LAAC group) and LABA only (LABA group). Descriptive statistics were also used to describe the characteristics of patients in each group. The proportion and 95% confidence interval (CI) of patients who reported that they experienced each AE most of the time or always in the relevant time period (i.e., prior week, prior month or prior 6 months) was determined for each group separately. The proportion of patients who reported at least one AE (from tremors, nervousness, muscular cramps, palpitations, constipation, headache, unpleasant sensation in the mouth, dry mouth, or dry throat) in the prior week, and the proportion of patients who reported at least one AE (tremors, nervousness, muscular cramps, palpitations, constipation, headache, unpleasant sensation in the mouth, dry mouth, dry throat, urinary retention, blurred vision, urinary tract infection, or respiratory tract infection) in the prior month were estimated. The proportion and 95% CI of patients who reported at least one AE that prevented them from completing a daily activity or whose therapeutic regimen was changed because of an AE in the last 6 months, was calculated in each group. The proportion of patients using their LAAC more than once per day among those prescribed LAAC once daily was estimated. Statistical analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Ethics approval

This study was approved by the Ethics Committees of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke.

Results

Patient characteristics

As shown in Figure 5.2.1, 359 patients registered in the RESP database agreed to be contacted for future research projects, 242 satisfied the eligibility criteria for the present study, and 154 participated in the study. The characteristics of the participants and non-participants were similar (Table 5.2.1). The mean age of participants was 69.5 years and 19.5% were current

smokers. Most of the participants did not require oxygen supplementation (84.4%) or mobility assistance (76.0%). The MRC dyspnea scale ranged from 3 to 5 in 59.0% of participants.

Table 5.2.2 presents the characteristics of the participating patients according to their use of inhaled long-acting bronchodilators. Most of the patients in each groups were current or ex-smokers. More than 50% of patients were overweight or obese, and had an annual family income of \leq \$42,000. Patients in the LAAC+LABA group appeared to have more severe COPD because a larger proportion of them required oxygen supplementation and used an ICS (mostly as an ICS+LABA combination) and because they had a higher level of dyspnea, lower FEV₁, and lower FEV₁/FVC ratio than patients in the LAAC or LABA groups.

AEs

As seen in table 5.2.3, the most frequent AEs that were reported most of the time or always in the week before the interview for LAAC+LABA users were dry mouth (55.2%), dry throat (33.6%) and unpleasant sensation in the mouth (29.3%). In the LAAC group, the most reported AEs in the preceding week were dry mouth (40.0%), dry throat (26.7%), unpleasant sensation in the mouth (26.7%), muscle cramps (13.3%), and constipation (13.3%). In the LABA group, dry mouth (43.5%), dry throat (34.8%) and constipation (21.7%) were the most reported AEs occurring in the week before the interview. At least 80% of patients in each group reported that they had experienced an AE in the last week.

In the month preceding the interview, urinary retention and blurred vision were reported respectively by 6.9% and 7.8% of patients in the LAAC+LABA group. Those two same AEs were reported by 8.7% and 26.1% of patients in the LABA group, respectively. In the LAAC group, urinary retention was reported by 13.3% of the patients (none reported blurred vision). In the last 6 months, 8 patients (6.9%) in the LAAC+LABA group experienced a urinary tract infection, with a mean of 1.63 infections per patient. In the LAAC+LABA group, 62 patients (53.5%) reported a respiratory tract infection in the last six months, with a mean of 1.73 infections per patient. Similar proportions (46.7% and 52.2%) of patients reported a respiratory tract infection in the LAAC and LABA groups, respectively.

Changes in respiratory medications

Overall, 25 of 154 patients reported a change in the molecule used for the treatment of their COPD over the last 6 months. These changes were reported by 18 patients in the LAAC+LABA group, 4 patients in the LAAC group and 3 patients in the LABA group. AEs were reported to be the cause of these changes in 7/18 patients in the LAAC+LABA group and in 1/4 patients in the LAAC group. Those changes were associated with only two changes in treatment class in the LAAC+LABA group in the last 6 months. All other changes of treatment were between molecules of the same class. In the LABA group, changes reported by patients were not caused by AEs. AEs that caused change of treatment included dry mouth, urinary retention, tremors, constipation, respiratory tract infections in the LAAC+LABA group, and dry mouth in the LAAC group. Four patients in the LAAC+LABA group reported that their AEs improved after the change in medication.

Influence of AEs on daily activities

As shown in table 5.2.1, 11.2% of patients in the LAAC+LABA group reported to have at least one AE that prevented them from completing a daily activity. The most frequent AEs reported by patients to prevent them from completing a daily activity were palpitations, respiratory tract infection and an unpleasant sensation in the mouth (30.8%) and headache, constipation, dry throat and blurred vision (23.1%). In the LABA group, 8.7% of patients reported to have at least one AEs that prevented them from completing a daily activity while none of the patients in the LAAC group has reported this event. The AE reported to mostly influence daily activities in patients on LABA was dry mouth (1/2 patients).

Use of medications

Among patients who were prescribed a LAAC once daily, the LAAC was used more than once per day by 3/116 (2.6%) patients in the LAAC+LABA group, and by none of the patients in the LAAC group.

Discussion

The prevalence of AEs reported by patients in this study was much higher than what was reported in prior randomized clinical trials. However, our results were not adjusted for the use of co-medications and comorbidities. Furthermore, we did not formally included a control group. Therefore, some AEs observed might not be attributable to inhaled long-acting bronchodilators. In the LAAC+LABA group, headache, constipation and urinary tract infection were reported more frequently compared to previous clinical trials where the incidences varied between 1% and 9% [15-19, 27]. In the LABA group, tremors, headaches and dry mouth were reported with higher frequencies than what was observed in randomized clinical trials, i.e. 0.4%-13.8% [14, 15, 28-33]. Once again, AEs in the LAAC group were reported more frequently than in randomized clinical trials where frequency of constipation, dry mouth and urinary tract infection varied between 1.0% and 3.8%. [5-7, 34-36]. It is, however, important keep in mind that the prevalence of AEs in the LABA and the LAAC groups were determined in only 23 and 15 patients, respectively.

Differences between our results and those from prior clinical trials might be explained by the small number of patients in those groups, by differences in the patient characteristics, and by different methods used to collect data on AEs. Patients in our study were older than those in earlier clinical trials, with a mean age ranging from 69 to 72 years in the three groups, compared with a range of 63 to 68 years in prior LAAC and LABA trials. Moreover, the patients included in our study are likely to be more susceptible to AEs owing to their general health, because no exclusion criteria based on comorbidities were applied to reflect real clinical practice. By contrast, in clinical trials, patients are likely to be excluded if they have clinically significant comorbidities such as unstable cardiovascular disease [16, 36, 37]. About 60%–70% of patients in our study had comorbidities affecting the circulatory system, as documented in their medical records, compared to 20%–68% of patients in clinical trials of inhaled long-acting bronchodilators. Moreover, ICS use was higher in our study for patients in the LAAC+LABA and LABA groups compared with patients in prior clinical trials [16, 34]. This can be explained by the high percentage of patients treated with an ICS/LABA combination who were included in the study. The low percentage (6.7%) of ICS use in the LAAC group can be explained by the small sample size. Another difference between our study and clinical trials is the method used

to assess AEs. In our study, patients were directly questioned about specific adverse events, whereas in clinical trials, AEs were most likely collected via open-ended questionnaire on any AE. In fact, when asked about the presence of a specific AE (e.g. dry mouth), patients are possibly more likely to report its presence.

We found only two observational studies that estimated the prevalence of common AEs in patients treated with long-acting bronchodilators. One cohort study investigated the prevalence of AEs in patients with asthma or COPD treated with the LABA salmeterol. Although the authors did not report the prevalence of AEs, the rate ratios were 2.6, 7.3, 4.5, and 1.6 for headache, tremors, palpitations and respiratory tract infections, respectively, comparing the rate of AEs per 1000 patients within 1 month after starting a LABA to the rate of AEs occurring at 2–6 months. They reported that AEs with a rate ratio of more than 3 were probably related to the administered drug [25]. Meanwhile, one open-label, prospective, uncontrolled, single-group surveillance study evaluated the prevalence of AEs associated with tiotropium as a third study endpoint. In that study, the prevalence of all AEs was 3.8%. They also categorized AEs as (a) respiratory, thoracic and mediastinal disorders, (b) gastrointestinal disorders, and (c) nervous system disorders for which the prevalence were 1.7%, 1.15%, and 0.54%, respectively [26]. Although the methods used to assess AEs in these two studies were not specifically reported, it seems that the AEs were reported by the patients during each visit.

The results of our study should be interpreted while considering the following limitations. Lack of precision in the estimation of the AE proportions due to the small number of patients in the LAAC only and LABA only groups. The questionnaire used in this study was pre-tested for clarity and ease of comprehension, but was not formally validated against other questionnaires. The results may have been affected by recall bias because some questions asked about AEs occurring up to 6 months ago. Recent changes in respiratory medications could have influenced the results, but only a few patients had changes in the 3 months before the interview and only one involved a changed from one class to another (i.e. LABA to an LAAC+LABA), so the impact on our results are probably minimal. Patients who experienced more serious AEs might be more likely to report them, leading to an underestimation of less serious AEs. Another limitation of the study is that the comorbidities were collected from the patients' medical

records, which may be incomplete. In addition, we are unable to claim with certainty that the AEs were caused by the long-acting inhaled bronchodilators because there was no formal control group. Accordingly, some of the AEs could be related to other factors, including co-administered medications, reduced renal function, and comorbidities. Moreover, the AEs were assessed according to the classes of respiratory drugs but the impact of the device (inhaler vs metered-dose inhaler) was not evaluated. Several strengths of this study warrant mention, including the enrollment of patients whose diagnosis of COPD was confirmed by a pulmonologist, the evaluation of AEs in a real-life setting without excluding patients based on age and comorbidities, and a participation rate of 63.6%. To the best of our knowledge, this study was one of the first to evaluate the incidence of common AEs in a real-life setting of COPD patients using inhaled long-acting bronchodilators.

Finally, our results clearly demonstrate that COPD patients experience AEs on a daily basis. Whether or not they are related to their respiratory drugs, these AEs can significantly influence COPD management in daily practice.

Conclusion

In conclusion, this study showed that in every day clinical practice, AEs are frequent in COPD patients treated with inhaled long-acting bronchodilators. Improving understanding of the tolerability profile of LAACs/LABAs in COPD may help clinical management due to AEs affecting quality of life and treatment adherence. Clinicians should consider carefully monitoring the presence of common AEs associated with long-acting bronchodilators, by asking specific questions to the patients. If necessary, they may consider using alternative treatments in patients with AEs. Further studies should evaluate patients' and physician's perception on the burden of common AEs, what leads patients to communicate their concerns, and how AEs influence selection of COPD treatments.

Funding

This study was funded by AstraZeneca. This article was reviewed by AstraZeneca but the authors retained full editorial control over the content of the manuscript. RESP is funded by the Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM)/Fonds de recherche santé Québec

(FRQ-S), the Canadian Institutes for Health Research (CIHR), the Fondation de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Merck Frosst Canada Inc, and Novartis Canada Ltd. Study sponsors had no role in the design of the database and data collection.

Authors contribution

Contributors: LB, CR and MFB designed the study and wrote the manuscript. LB and MFB acquired the funding. LB, CR, MFB, AF and FS contributed to data analyses. CR, MFB, AF, FS, PL, CL and LB interpreted the data, revised the manuscript, had access to complete study data, and had authority over manuscript preparation as well as approval of the final version and the decision to submit for publication.

Disclosure of interest

CR received a scholarship from the Fonds de recherche du Québec en santé (FRQ-S). LB received funding from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, and Novartis for research projects on asthma and COPD. MFB received funding from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim and Novartis for research projects and CE programs on asthma and COPD. LB and MFB co-chair the AstraZeneca pharmaceutical Chair in Respiratory Health. PL is an occasional speaker (CME) for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck and Novartis. AF and FS has no conflict of interest. CL is part of the Clinical assembly on asthma of the Canadian Thoracic Society. She have received grant money from AllerGen NCE and the Institut de recherche en santé et sécurité au travail Robert Sauvé in the last 3 years. She has participated to industry-funded research projects with several pharmaceutical companies: AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Cephalon, Janssen, Sanofi and Novartis. De Lemiere have received money from Aerocrine Inc for an investigator initiated project. She has also participated to advisory committees for several pharmaceutical companies: AstraZeneca, Merck, GlaxoSmithKline, in the last 3 years.

Acknowledgments

We thank Jocelyne L'Archevêque for retrieving data from the patients' medical records. We also thank Julia Sokunthea Yourk and Thalie Labonté for entering data into the RESP database.

**** Footnote**

RESP Investigators in alphabetical order: Simon Bacon, Marie-France Beauchesne, Lucie Blais, Kim Lavoie, Catherine Lemiere, Gregory Moullec, Veronique Pepin, Adriana Spahija

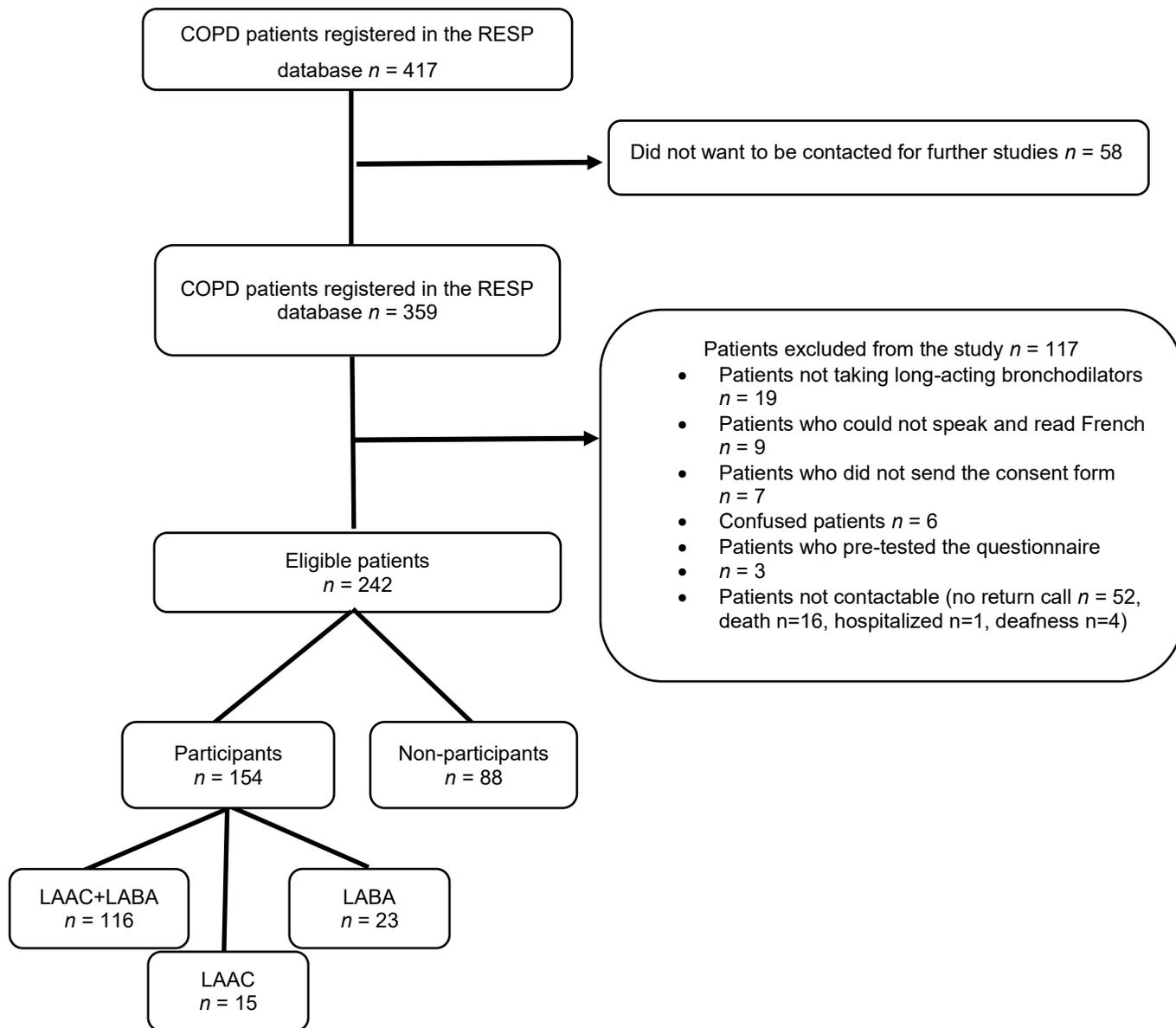


Figure 5.2.1. Patient selection. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; RESP, Registre de Données en Santé Pulmonaire; LAAC, long-acting anticholinergics; LABA, long-acting β 2-agonists.

Table 5.2.1. Characteristics of the participating and non-participating patients at their recruitment in RESP database.

	Participants <i>n</i> = 154	Non-participants <i>n</i> = 88	<i>P</i> value
Age (years)	69.5 ± 8.5	70.8 ± 9.4	0.26
Male gender	66 (42.9)	43 (48.9)	0.37
Urban residence	139 (90.3)	84 (95.5)	0.15
Smoking status			0.51
Current smoker	30 (19.5)	18 (20.5)	
Ex-smoker	116 (75.3)	61 (69.3)	
Non-smoker	7 (4.6)	8 (9.1)	
Missing	1 (0.7)	1 (1.1)	
Body mass index (kg/m ²)			0.91
Underweight	10 (6.5)	4 (4.6)	
Normal	45 (29.2)	29 (33.0)	
Overweight	51 (33.1)	29 (33.0)	
Obesity	45 (29.2)	24 (27.3)	
Missing	3 (2.0)	2 (2.3)	
Annual family income (\$)			0.21
≤ 26 000	45 (29.2)	29 (33.0)	
26 001 to 42 000	40 (26.0)	17 (19.3)	
42 001 to 62 000	22 (14.3)	16 (18.2)	
> 62 000	22 (14.3)	6 (6.8)	
Missing	25 (16.2)	20 (22.7)	
Oxygen supplementation			0.12
Yes	24 (15.6)	6 (6.8)	
No	127 (82.5)	79 (89.8)	
Missing	3 (2.0)	3 (3.4)	
Mobility assistance			0.62
None	117 (76.0)	62 (70.5)	
Cane/walker	25 (16.2)	19 (21.6)	
Wheel chair	9 (5.8)	4 (4.6)	
Missing	3 (2.0)	3 (3.4)	
MRC dyspnea scale			0.15
1. I only get breathless with strenuous exercise	15 (9.7)	13 (14.8)	
2. I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill	45 (29.2)	18 (20.5)	
3. I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level	29 (18.8)	11 (12.5)	
4. I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level	23 (14.9)	21 (23.9)	
5. I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing	39 (25.3)	21 (23.9)	
Missing	3 (2.0)	4 (4.6)	

Values are presented as the mean ± standard deviation or *n* (%).

MRC: Medical Research Council

Table 5.2.2. Characteristics of patients treated with long-acting bronchodilators.

	LAAC+LABA <i>n</i> = 116	LAAC <i>n</i> = 15	LABA <i>n</i> = 23
Age, years at their recruitment in RESP	69.0 ± 8.5	69.1±9.4	72.2±7.6
Male gender	49 (42.2)	7 (46.7)	10 (43.5)
Urban residence at their recruitment in RESP	105 (90.5)	13 (86.7)	21 (91.3)
Smoking status at their recruitment in RESP			
Current smoker	23 (19.8)	3 (20.0)	4 (17.4)
Ex-smoker	88 (75.9)	10 (66.7)	18 (78.3)
Non-smoker	5 (4.3)	2 (13.3)	0 (0.0)
Missing data	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.4)
Body mass index at their recruitment in RESP			
Underweight	7 (6.0)	1 (6.7)	2 (8.7)
Normal	38 (32.8)	1 (6.7)	6 (26.1)
Overweight	36 (31.0)	10 (66.7)	5 (21.7)
Obesity	33 (28.5)	3 (20.0)	9 (39.1)
Missing	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (4.4)
Annual family income, Canadian dollar (\$) at their recruitment in RESP			
≤ 26,000	34 (29.3)	7 (46.7)	4 (17.4)
26,001 to 42,000	27 (23.3)	5 (33.3)	8 (34.8)
42,001 to 62,000	19 (16.4)	1 (6.7)	2 (8.7)
> 62,000	19 (16.4)	1 (6.7)	2 (8.7)
Missing	17 (14.7)	1 (6.7)	7 (30.4)
Participated in a respiratory rehabilitation program in the year before recruitment in RESP	24 (20.7)	4 (26.7)	8 (34.8)
Oxygen supplementation at their recruitment in RESP			
Yes	22 (19.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
No	92 (79.3)	15 (100.0)	20 (87.0)
Missing	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (4.4)
Mobility assistance at their recruitment in RESP			
None	89 (76.7)	13 (86.7)	15 (65.2)
Cane/walker	18 (15.5)	2 (13.3)	5 (21.7)
Wheel chair	7 (6.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
Missing data	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (4.4)
MRC dyspnea scale at their recruitment in RESP			
1. I only get breathless with strenuous exercise	10 (8.6)	2 (13.3)	3 (13.0)
2. I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	31 (26.7)	8 (53.3)	6 (26.1)
3: I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	21 (18.1)	2 (13.3)	6 (26.1)
4. I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	17 (14.7)	2 (13.3)	4 (17.4)
5. I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	35 (30.2)	1 (6.7)	3 (13.0)

	LAAC+LABA <i>n</i> = 116	LAAC <i>n</i> = 15	LABA <i>n</i> = 23
Missing	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (4.4)
FEV ₁ , % of predicted pre-bronchodilator therapy in the year before recruitment in RESP			
Evaluable <i>n</i> (%)	79 (68.10)	8 (53.3)	16 (69.6)
Mean ± SD	49.1 ± 14.5	68.3 ± 13.3	61.7 ± 34.0
> 80%	2 (1.7)	2 (13.3)	4 (17.4)
> 50% to ≤80%	33 (28.5)	5 (33.3)	4 (17.4)
> 30% to ≤ 50%	37 (31.9)	1 (6.7)	6 (26.1)
≤ 30%	7 (6.0)	0 (0.0)	2 (8.7)
Missing	37 (31.9)	7 (46.7)	7 (30.4)
FEV ₁ /FVC in the year before recruitment in RESP			
Evaluable <i>n</i> (%)	82 (70.7)	8 (53.3)	15 (65.2)
Mean ± SD	53.1 ± 12.1	64.5 ± 8.1	53.7 ± 13.3
≤ 70%	74 (63.8)	5 (33.3)	14 (60.9)
> 70%	8 (6.9)	3 (20.0)	1 (4.4)
Missing	34 (29.3)	7 (46.7)	8 (34.8)
Treatment regimens at the moment of the questionnaire			
LABA	12 (10.3)	NA	7 (30.4)
Salmeterol	2 (1.7)	NA	4 (17.4)
Formoterol	9 (7.8)	NA	2 (8.7)
Indacaterol	1 (0.9)	NA	1 (4.4)
LAAC	114 (98.3)	15 (100.0)	NA
Tiotropium (Handihaler/Respimat)*	104 (89.7)	13 (86.7)	NA
Glycopyrronium	4 (3.5)	2 (13.3)	NA
Aclidinium bromide	6 (5.2)	0 (0.0)	NA
LAAC/LABA	3 (2.6)	NA	NA
Umeclidinium/vilanterol	1 (0.9)	NA	NA
Glycopyrronium/indacaterol	2 (1.7)	NA	NA
Any ICS [†]	107 (92.2)	1 (6.7)	20 (87.0)
ICS/LABA	103 (88.8)	NA	17 (73.9)
Fluticasone/salmeterol (metered-dose inhaler/Diskus)	67 (57.8)	NA	8 (34.8)
Budesonide/formoterol	35 (30.2)	NA	8 (34.8)
Mometasone/formoterol	1 (0.9)	NA	0 (0.0)
Fluticasone/vilanterol	0 (0.0)	NA	1 (4.4)
ICS	12 (10.3)	1 (6.7)	4 (17.4)
Budesonide	1 (0.9)	1 (6.7)	1 (4.4)
Fluticasone	6 (5.2)	0 (0.0)	1 (4.4)
Ciclesonide	5 (4.3)	0 (0.0)	2 (8.7)
Other respiratory medications [‡]	69 (59.5)	7 (46.7)	9 (39.1)
Patients using their LAAC more than once per day among those prescribed LAAC once daily, <i>n</i> (%) at the moment of the questionnaire	3 (2.6)	0 (0.0)	NA
Comorbidities			
Diseases of the respiratory system other than COPD**	86 (74.1)	8 (53.3)	17 (73.9)
Endocrine, nutritional and metabolic disease	80 (69.0)	11 (73.3)	13 (56.5)
Diseases of the circulatory system	73 (62.9)	9 (60.0)	16 (69.6)
Diseases of the musculoskeletal system and connective	53 (45.7)	5 (33.3)	10 (43.5)

	LAAC+LABA <i>n</i> = 116	LAAC <i>n</i> = 15	LABA <i>n</i> = 23
Tissue			
Respiratory infectious diseases	51 (44.0)	2 (13.3)	10 (43.5)
Mental and behavioral disorders	47 (40.5)	4 (26.7)	10 (43.5)
Neoplasms	35 (30.2)	6 (40.0)	8 (34.8)
Diseases of the digestive system	34 (29.3)	1 (6.7)	14 (60.9)
Diseases of the genitourinary system	25 (21.6)	2 (13.3)	1 (4.4)
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	4 (3.5)	0 (0.0)	2 (8.7)
Diseases of the central nervous system	9 (7.8)	0 (0.0)	4 (17.4)
Other comorbidities [§]	39 (33.6)	2 (13.3)	8 (34.8)
Oral anticholinergics used to treat diseases other than COPD	8 (6.9)	0 (0.0)	6 (26.1)

Values are presented as the mean ± standard deviation or *n* (%).

LAAC, long-acting anticholinergic; LABA, long-acting β₂-agonist; SD, standard deviation; ICS, inhaled corticosteroid.

*Only two patients of the LAAC+LABA group were treated with Tiotropium Respimat.

†Patients can be prescribed more than one ICS.

‡Includes phosphodiesterase-4 inhibitors, leukotriene receptor antagonists, oral corticosteroids, short-acting β₂-agonists, and short-acting anticholinergics.

**Included asthma, respiratory insufficiency, sleep apnea, pulmonary hypertension and perennial rhinitis.

§Includes anemia (*n* = 6), iron deficiency anemia (*n* = 6), cataract (*n* = 2), macular degeneration (*n* = 1), alcoholism (*n* = 7), fibrosis (*n* = 1), glaucoma (*n* = 2), ear infection (*n* = 1), deafness (*n* = 1), positional vertigo (*n* = 1), vocal cord polyps (*n* = 3), and blood diseases else than anemia (*n* = 15).

Table 5.2.3. Frequencies of adverse events*

	LAAC+LABA <i>n</i> = 116	LAAC <i>n</i> = 15	LABA <i>n</i> = 23
	Percent (95% confidence interval)**		
AEs in the last week			
Tremors	11.2 (9.2–13.2)	0	17.4 (11.8–22.9)
Nervousness	17.2 (14.9–19.6)	6.7 (2.1–11.3)	17.4 (11.8–22.9)
Palpitations	10.3 (8.4–12.3)	0	8.7 (4.6–12.8)
Muscle cramps	26.7 (23.9–29.5)	13.3 (7.0–19.6)	17.4 (11.8–22.9)
Headache	11.2 (9.2–13.2)	0	17.4 (11.8–22.9)
Constipation	16.4 (14.0–18.7)	13.3 (7.0–19.6)	21.7 (15.7–27.8)
Unpleasant sensation in the mouth	29.3 (26.4–32.2)	26.7 (18.5–34.9)	17.4 (11.8–22.9)
Dry mouth	55.2 (52.0–58.3)	40.0 (30.9–49.1)	43.5 (36.2–50.7)
Dry throat	33.6 (30.6–36.6)	26.7 (18.5–34.9)	34.8 (27.8–41.7)
≥ 1 adverse events in the last week	94.8 (93.4–96.2)	80.0 (72.6–87.4)	87.0 (82.0–91.9)
Adverse events in the last month			
Urinary retention	6.9 (5.3–8.5)	13.3 (7.0–19.6)	8.7 (4.6–12.8)
Blurred vision	7.8 (6.1–9.4)	0	26.1 (19.7–32.5)
≥ 1 adverse events in the last month	97.4 (96.4–98.4)	80.0 (72.6–87.4)	87.0 (82.0–91.9)
Urinary and respiratory tract infections in the last 6 months			
≥ 1 urinary tract infections in the last 6 months, <i>n</i> (%)	8 (6.9)	0	1 (4.4)
Mean number of urinary tract infections per patient	1.63 (1.33–1.92)	0	1.0
≥ 1 respiratory tract infections in the last 6 months, <i>n</i> (%)	62 (53.5)	7 (46.7)	12 (52.2)
Mean number of respiratory tract infections per patient	1.73 (1.59–1.86)	1.14 (1.04–1.25)	1.18 (1.10–1.27)
Mean duration of respiratory tract infections per patient (days)	14.1(13.0–15.1)	16.5 (15.3–17.7)	26.7 (21.1–32.3)
Patients with a change in therapy in the last 6 months, <i>n</i> (%)	18 (15.5)	4 (26.7)	3 (13.0)
Patients with a change in medication because of an AE in the last 6 months	38.9 (30.7–47.0)	25.0 (5.9–44.1)	0
Patients with at least one AE, which prevented them from completing a daily activity	11.2 (9.2–13.2)	0	8.7 (4.5–12.8)

*LAAC, long-acting anticholinergic; LABA, long-acting β 2-agonist; AE, adverse event.

** Unless otherwise specified.

Bibliographie

1. Decramer M, Agusti, A.G., Bourbeau, J., : **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (Update 2015)**. 2015.
2. O'Toole RF, Shukla SD, Walters EH: **TB meets COPD: An emerging global comorbidity in human lung disease**. *Tuberculosis (Edinb)* 2015, **95**:659-663.
3. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, Curren K, Balter MS, Bhutani M, Camp PG, et al: **Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline**. *Chest* 2015, **147**:894-942.
4. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, Balter M, Ford G, Gervais A, Lacasse Y, et al: **Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care**. *Can Respir J* 2008, **15 Suppl A**:1A-8A.
5. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C: **The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients**. *Respir Med* 2009, **103**:22-29.
6. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A: **Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials**. *Lancet Respir Med* 2014, **2**:472-486.
7. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, D'Andrea P, Chen H, Goyal P: **Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies**. *Curr Med Res Opin* 2014, **30**:493-508.
8. Almirall.: **Aclidinium bromide inhalation powder**. In *product monograph, TUDORZA™ GENUAIIR™* (Almirall SA ed.: Access date, 2015-09-17.; 2013.
9. Ingelheim B: **Capsules de tiotropium pour inhalation orale**. In *Monographie de produit, SPIRIVA®* (Ltée. BIC ed.: Access date, 2015-09-17.; 2012.
10. Novartis.: **Glycopyrronium inhalation powder hard capsules**. In *Product monograph, SEEBRI BREEZHALER* (Inc. NPC ed.: Access date, 2015-9-17.; 2013.
11. GlaxoSmithKline.: **Xinafoate de salmétérol et propionate de fluticasone en poudre sèche pour inhalation. Xinafoatede salmétérol et propionate de fluticasone en aérosol pour inhalation**. In *Monographie de produit, ADVAIR®, ADVAIR®DISKUS®* (Inc G ed.: Access date, 2015-09-17.; 2014.
12. AstraZeneca.: **Budésonide/fumarate de formotérol dihydraté**. In *monographie de produit, SYMBICORT® TURBUHALER®* (Inc. AC ed.: Access date, 2015-09-17.; 2012.
13. AstraZeneca: **Formoterol fumarate dihydrate**. In *Product monograph, OXEZE® TURBUHALER®* (Inc. AC ed.: Access date, 2015-09-17.; 2013.
14. Donohue JF, Hanania NA, Sciarappa KA, Goodwin E, Grogan DR, Baumgartner RA, Hanrahan JP: **Arformoterol and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a one year evaluation of safety and tolerance**. *Ther Adv Respir Dis* 2008, **2**:37-48.

15. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D: **Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study.** *Lancet Respir Med* 2013, **1**:51-60.
16. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D: **Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study.** *Respir Med* 2013, **107**:1558-1567.
17. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D: **Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study.** *Lancet Respir Med* 2013, **1**:199-209.
18. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A: **Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial.** *Respir Med* 2014, **108**:1752-1760.
19. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, Foerster K, Sieder C, Hittl S, Korn S: **Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study.** *Thorax* 2015, **70**:311-319.
20. GlaxoSmithKline.: **Umeclidinium (sous forme de bromure) et vilantérol (sous forme de trifénate) en poudre sèche pour inhalation par voie orale.** In *Monographie de produit, ANORO ELLIPTA®* (Inc. G ed.: Access date, 2015-09-17.; 2014.
21. Novartis.: **Indacaterol (as maleate)/glycopyrronium (as bromide) inhalation powder hard capsules.** In *Product monograph, ULTIBRO BREEZHALER* (Inc. NPC ed.: Access date, 2015-09-17.; 2014.
22. Eisenberg Y, Mohiuddin H, Cherukupally K, Zaidi H, Kukreja S, Barengolts E: **Similarities and differences between patients included and excluded from a randomized clinical trial of vitamin d supplementation for improving glucose tolerance in prediabetes: interpreting broader applicability.** *Trials* 2015, **16**:306.
23. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP: **Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities.** *JAMA* 2004, **291**:2720-2726.
24. Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Stallberg B, Stratelis G, Goike H, Jorgensen L, Johansson G: **Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS).** *BMJ* 2013, **346**:f3306.
25. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L: **Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients.** *J Clin Epidemiol* 1996, **49**:247-250.
26. Flezar M, Jahnz-Rozyk K, Enache G, Martynenko T, Kristufek P, Skrinjaric-Cincar S, Kadlecova P, Martinovic G: **SOSPES: SPIRIVA(R) observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013, **8**:483-492.

27. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A: **Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD.** *Respir Med* 2013, **107**:1538-1546.
28. Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, Ramachandran S, Martin UJ, Silkoff PE, Goldman M: **Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial.** *Drugs* 2008, **68**:1975-2000.
29. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, Lawrence D: **Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design.** *Pulm Pharmacol Ther* 2010, **23**:165-171.
30. Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D, Lassen C, Kramer B: **Efficacy and tolerability of indacaterol 75 mug once daily in patients aged ≥ 40 years with chronic obstructive pulmonary disease: results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-week studies.** *Clin Ther* 2011, **33**:1974-1984.
31. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gill E: **A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients.** *Pulm Pharmacol Ther* 2012, **25**:248-253.
32. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, Sriram PS, Dransfield MT: **Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.** *Respir Res* 2014, **15**:105.
33. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ: **Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study.** *Respir Med* 2012, **106**:257-268.
34. Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ, Zhong X, Garcia Gill E, Caracta C: **Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD.** *Respir Med* 2013, **107**:1957-1965.
35. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, Segarra R, Caracta C, Garcia Gill E: **Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study.** *Eur Respir J* 2012, **40**:830-836.
36. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C: **One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD.** *Copd* 2013, **10**:500-510.
37. Donohue JF, Hanania NA, Fogarty C, Campbell SC, Rinehart M, Denis-Mize K: **Long-term safety of nebulized formoterol: results of a twelve-month open-label clinical trial.** *Ther Adv Respir Dis* 2008, **2**:199-208.

Chapitre 6: Discussion

Dans ce chapitre, une discussion sera faite pour chacun des articles inclus dans ce mémoire, suivie d'une discussion globale et d'une conclusion.

6.1 Discussion spécifique à chacun des articles

6.1.1 Premier article: Characterization of the asthma-COPD overlap syndrome: A qualitative analysis of focus groups with pulmonologists

Cette étude a permis de décrire la problématique entourant l'ACOS et le manque de précision au sein des lignes directrices concernant la définition, le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. Avant 2014, les lignes directrices en santé respiratoire ne proposaient aucune définition, aucun critère de diagnostic et aucun algorithme de traitement pour l'ACOS.

Suite à la revue de la littérature traitant de l'ACOS, force est de constater que la définition de cette maladie varie beaucoup d'une étude à l'autre, bien que toutes les études s'accordent pour dire que le patient doit avoir une composante d'asthme et une composante de MPOC. Certaines études vont utiliser la mesure de fonction pulmonaire pour définir la composante MPOC, c'est-à-dire un ratio VEMS/CVF $< 0,70$ post-bronchodilatateur et un VEMS $< 80\%$ de la valeur prédite et un diagnostic d'asthme rapporté par le patient ou tout simplement des symptômes d'asthme rapportés par ce dernier, pour définir la composante asthmatique [11, 23, 51]. D'autres études utilisent la classification internationale des maladies (CIM) pour l'asthme (CIM-9 : 491, 492, 493 ou CIM-10 : J45) et la MPOC (CIM-9 : 496 ou CIM-10 : J41, J42, J43, J44, J46) [46, 56-58]. Finalement, certaines études avaient accès à moins d'informations et considéraient les diagnostics d'asthme et de MPOC rapportés par les patients uniquement ou même un nombre de paquets-année de cigarettes ≥ 10 comme définition de la composante MPOC et des symptômes d'asthme pour celle de la composante asthmatique [24, 47, 52-55]. Il peut donc être difficile de comparer les résultats des différentes études entre elles puisque la définition de l'ACOS diffère énormément.

Cette étude visait à mieux comprendre ce syndrome qui, bien qu'il ne soit pas nouveau, engendre beaucoup de discussions dans la communauté médicale. Deux études qualitatives, publiées en 2012 [27] et 2015 [20] ont présenté des résultats abordant dans le même sens que ceux de la présente étude, au niveau de la définition, du diagnostic et du traitement de l'ACOS. Les premiers critères diagnostiques de l'ACOS ont été proposés en 2012 par Soler-Cataluna, suite à une étude qualitative réalisée en Espagne auprès de médecins spécialistes de la pneumologie [27].

En mai 2014, les consensus GINA et GOLD ont, de concert, ajouté une section concernant l'ACOS à leurs recommandations. Selon GOLD et GINA, l'ACOS est caractérisé par une limitation du débit d'air expiratoire et par le partage des caractéristiques de l'asthme et de la MPOC chez un patient. Dans la littérature, trois études de cohorte et une étude observationnelle ont utilisé les définitions de la fonction pulmonaire pour l'asthme et la MPOC provenant des consensus d'experts GINA et GOLD, pour définir l'ACOS [11, 47, 48]. Toutefois, la définition de l'ACOS utilisée dans quelques études semblent s'éloigner des définitions proposées par les consensus GINA et GOLD [23, 49, 54]. Finalement, deux études de cohorte ont utilisé uniquement un diagnostic d'asthme et de MPOC rapporté par le patient pour définir l'ACOS [52, 55]. Les deux dernières méthodes utilisées pour définir l'ACOS semblent un peu moins précises et pourraient créer un classement erroné des patients faisant partie de ces études.

Dans notre étude, les pneumologues ont défini l'ACOS comme étant le partage des caractéristiques de l'asthme et de la MPOC chez un même patient, tel que proposé par les consensus GINA et GOLD. Toutefois, les pneumologues précisent que les patients ACOS devraient avoir un historique de tabagisme et présenter certains symptômes de l'asthme tels que la respiration sifflante, la toux et la variation quotidienne de l'état du patient. Notre étude a donc permis de préciser les caractéristiques de l'asthme et de la MPOC partagées par les patients ACOS. Une grille de diagnostic de l'ACOS est également proposée par les consensus GINA et GOLD, afin de faciliter le diagnostic de l'ACOS. Cette grille a fait l'objet de discussion lors des rencontres, mais les pneumologues ne semblaient pas l'utiliser pour diagnostiquer l'ACOS. Plusieurs critères du diagnostic de l'ACOS suggérés par les pneumologues sont similaires à ceux mentionnés dans les consensus GINA et GOLD (le tabagisme, l'historique d'asthme, la

réversibilité de l'obstruction bronchique). Le décompte des cellules éosinophiles dans les expectorations des patients a également été suggéré par les pneumologues pour faciliter le diagnostic de l'ACOS.

Concernant le traitement, GINA et GOLD indiquent que les patients souffrant d'ACOS devraient être traités comme des asthmatiques, avec une combinaison CSI/BALA [4]. Les étapes de traitements suggérées par les pneumologues dans cette étude sont en accord avec ce qui est proposé dans les consensus GINA et GOLD. Ils encouragent l'introduction des CSI rapidement dans le plan de traitement du patient en combinaison avec un BALA. Les pneumologues suggèrent dans cette étude d'ajouter un ACLA si une composante fixe persiste. Malgré l'intégration de ces indications dans les lignes directrices GINA et GOLD, la définition, le diagnostic et le traitement de l'ACOS restent ambiguës.

À ce jour, il n'y a aucune précision dans les lignes directrices concernant l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. Cette étude a permis de découvrir la pratique actuelle des pneumologues pour l'évaluation de cet élément, ce qui n'avait pas été fait dans les études publiées précédemment [20, 27]. Notre étude apporte de nouvelles connaissances dans l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. Outre l'utilisation à la fois des critères de l'asthme et de la MPOC pour l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS, les pneumologues ont rapporté devoir gérer les comorbidités des patients ainsi que les effets indésirables liés aux médicaments respiratoires des patients. Ces observations laissent croire que l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS devra couvrir plus large que la maladie respiratoire en soi. Il est reconnu dans la littérature que les patients ACOS vivent avec un plus grand nombre de comorbidités. Certaines de ces comorbidités, telles que l'anxiété ou les maladies cardiovasculaires peuvent causer des symptômes ayant un impact sur la capacité respiratoire du patient. Ces symptômes s'approchant de ceux de la MPOC et de l'ACOS, ils peuvent avoir un impact sur la maîtrise de la maladie respiratoire du patient. Certaines comorbidités devraient donc faire partie du processus d'évaluation de la maîtrise de l'ACOS par les médecins.

6.1.1.1 Forces et limites

La méthode des groupes de discussion a permis d'étudier la problématique controversée qu'est l'ACOS. Les consensus et les désaccords concernant l'ACOS entre les pneumologues de deux centres hospitaliers ont rapidement pu être identifiés. Cette méthode de recherche est peu coûteuse et facile à mettre en place.

Toutefois, il faut mentionner que cette méthode de recherche n'est pas sans limite. Un nombre restreint de participants est nécessaire afin que tous aient la chance de donner leur opinion. Parfois, certains participants ont tendance à prendre plus de place que d'autres dans les discussions. Ce phénomène était présent de manière plus évidente dans le groupe de discussion du CHUS comparativement à celui de l'HSCM, mais cela ne semble pas avoir affecté les opinions des autres pneumologues participants. Le modérateur était présent pour donner le droit de parole aux participants plus en retrait afin d'avoir l'opinion de tous sur chacun des sujets. Certains participants peuvent parfois être influencés par l'opinion des autres participants et changer d'avis, mais ceci ne semble pas s'être produit dans notre étude. Le temps alloué à la discussion était limité à une heure et cela peut avoir affecté la quantité d'information qui se retrouve dans les discussions.

6.1.1.2 Validité interne et externe

Les termes employés pour désigner la validité interne et externe sont légèrement différents dans un contexte de devis de recherche qualitatif. On parle plutôt de crédibilité (validité interne) des résultats ainsi que de transférabilité (validité externe).

En contexte d'étude qualitative, la méthode employée habituellement afin d'obtenir une bonne crédibilité des résultats de l'étude est l'échantillonnage théorique jusqu'à saturation [122]. Cette méthode consiste à la mise en place d'autant de groupes de discussion que nécessaire, jusqu'à ce que les discussions n'ajoutent pas de nouveaux propos à ce qui a déjà été dit. Cette technique n'a pas pu être utilisée dans la présente étude, puisque les ressources humaines disponibles et prêtes à collaborer étaient limitées, menant à la mise en place de seulement deux groupes de discussion. Bien que la tenue de groupes de discussion supplémentaires aurait pu mener à une compréhension plus approfondie de la problématique liée à l'ACOS, les informations obtenues

étaient sensiblement les mêmes dans les deux groupes de discussion ce qui laisse croire que les résultats obtenus sont crédibles.

Même si les groupes de discussion se sont déroulés dans deux centres hospitaliers provenant de régions différentes, la transférabilité des résultats est plutôt limitée dans le cadre de cette étude. Premièrement, les participants avaient pour la plupart plusieurs années d'expérience dans le domaine de la pneumologie. Les résultats de l'étude ne seraient donc pas transférables dans un centre hospitalier où les pneumologues auraient moins d'expérience. Deuxièmement, les deux départements de pneumologie impliqués dans l'étude sont situés dans deux centres hospitaliers universitaires. Les résultats ne sont donc pas nécessairement applicables à un département de pneumologie situé dans un centre hospitalier non-universitaire. Par contre, il faut tout de même noter que les résultats obtenus dans les centres participants sont similaires et qu'ils sont aussi similaires à ceux rapportés dans la littérature concernant les consensus GINA et GOLD. Il est donc possible de croire que ces résultats pourraient s'appliquer aux centres hospitaliers universitaires utilisant les lignes directrices GINA et GOLD pour guider leur pratique clinique.

6.1.2 Deuxième article: Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergic and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic

Les résultats de l'étude de la prévalence des effets indésirables en situation réelle chez les patients MPOC traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action se sont avérés beaucoup plus élevés dans cette étude comparativement à la provenant d'essais cliniques. En effet, la fréquence des maux de tête, de la constipation et des infections du tractus urinaire chez les utilisateurs d'ACLA et BALA varie entre 1 et 9 % dans les essais cliniques alors que la prévalence de ces résultats varie entre 6,9 et 16,4% dans notre étude [121]. Dans les essais cliniques sur les ACLA, la fréquence de la bouche sèche, de la constipation et des infections du tractus urinaire varie entre 1,0 et 3,8% alors que la prévalence de ces résultats varie entre 0 et 40% dans notre étude [121]. La prévalence des tremblements, des maux de tête et de la bouche sèche, rapportée dans les essais cliniques des BALA, varie entre 0,4 et 13,8% alors que la prévalence de ces résultats varie entre 17,4 et 43,5% dans notre étude [121]. Encore une fois, la

prévalence de ces effets indésirables était plus élevée dans notre étude chez les utilisateurs d'ACLA seuls et de BALA seuls.

Contrairement à la méthode habituellement utilisée dans les essais cliniques pour la mesure de la fréquence des effets indésirables, les patients, inclus dans notre étude, ont été questionnés de manière directe et précise sur les effets indésirables pouvant résulter de la prise de bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action. La prévalence plus élevée dans notre étude laisse croire que la tendance des patients à rapporter un effet indésirable est plus élevée lorsque celui-ci est questionné précisément sur chacun des effets indésirables individuellement plutôt que de manière ouverte sur l'ensemble des effets indésirables pouvant survenir.

Il faut également noter que l'augmentation des effets indésirables d'un médicament peut être liée aux doses du médicament pris par le patient. Dans notre étude, les doses et posologies des médicaments ont été rapportés par le patient au moment du questionnaire, mais faute d'un trop grand manque de données, n'ont pas pu être utilisés. La prévalence élevée peut donc s'expliquer en partie par le fait que les doses n'ont pas été analysées. De plus, les résultats rapportés dans notre étude ne tiennent pas compte des comorbidités des patients et de leur prise d'autres médicaments. Il est donc possible que les effets indésirables rapportés par les patients soient causés par une condition autre ou par un autre médicament que les bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action. Toutefois, que ces effets indésirables soient liés ou non à la prise des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action, ils sont ressentis par les patients et peuvent influencer de manière significative la gestion de la MPCO et de l'ACOS dans la pratique courante.

6.1.2.1 Forces et limites

Le taux de participation à l'étude est de 63,6%. Tous les patients inclus dans cette étude ont un diagnostic de MPOC confirmé par un pneumologue. De plus, l'accès à plusieurs données cliniques a permis de bien caractériser les patients inclus et exclus de l'étude. L'évaluation de la prévalence des effets indésirables a été réalisée en situation de vie réelle et les patients ont été questionnés de manière précise et directe.

Toutefois, certaines limites doivent être prises en considération dans l'analyse des résultats. Tout d'abord, le petit nombre de patients traités avec un ACLA seul (n=15) ou un BALA seul (n=23) rend la comparaison des résultats entre les différents groupes de traitement (ACLA+BALA, ACLA seul et BALA seul) difficile. De plus, le questionnaire utilisé pour évaluer la fréquence des effets indésirables n'a pas été validé avant son utilisation dans la présente étude. Il a, cependant, été testé pour sa clarté et la formulation des questions auprès de cinq patients MPOC et il a été modifié en fonction des propositions faites par ces patients. Il faut également noter que les résultats ne tiennent pas compte des comorbidités et de la prise de médicaments concomitants.

6.1.2.2 Validité interne

Dans cette étude, les patients sont questionnés sur des effets indésirables qui pourraient être survenus dans le passé. Les patients peuvent ne pas s'être rappelés de la survenue d'un effet indésirable lorsqu'ils ont complété le questionnaire. Ce phénomène pourrait avoir sous-estimé la prévalence des effets indésirables chez les patients MPOC utilisateurs de bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action [123]. Toutefois, la période sur laquelle les patients ont été questionnés est plutôt courte, variant entre une semaine, un mois et six mois selon les effets indésirables, ce qui limite la possibilité de ce phénomène dans notre étude.

Les prévalences estimées peuvent surestimer les effets indésirables attribués aux ACLA et BALA car nous n'avons pas pu tenir compte des comorbidités et des autres médicaments des patients. En effet, les effets indésirables rapportés peuvent être causés par différents aspects de la vie du patient et non pas uniquement par les bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action. Toutefois, il ne faut pas négliger l'importance de la gestion quotidienne en clinique de ces effets indésirables survenant à une fréquence assez élevée dans la population de patients MPOC traités avec un bronchodilatateur à longue durée d'action.

6.1.2.3 Validité externe

Cette étude inclut des patients provenant de deux centres hospitaliers universitaires, situés dans deux régions administratives différentes. Puisque les patients éligibles ont été sélectionnés à partir de RESP, il a été possible de comparer les caractéristiques des patients inclus et exclus.

Aucune différence significative n'a été observée entre les caractéristiques des participants et des non-participants. Cela démontre que les patients qui ont refusé de participer à l'étude ne sont pas différents de ceux qui ont accepté. Les résultats sont donc applicables à une population de patients atteints de MPOC modérée à sévère traités en clinique externe de pneumologie d'un centre hospitalier universitaire. Il faut toutefois noter que les patients éligibles pour cette étude ont donné leur consentement pour faire partie de RESP et sont probablement plus enclin à participer à des projets de recherche. De plus, ce sont des patients traités en centre tertiaire et ont probablement une MPOC ou un ACOS plus sévère que les patients suivis par un omnipraticien. Pour ces raisons, il est difficile de généraliser ces résultats à grande échelle.

6.2 Discussion générale

Les groupes de discussion ont permis de mieux caractériser l'ACOS tel que perçu en pratique, par les pneumologues. Ils ont également donné l'occasion aux pneumologues de faire connaître leur opinion concernant le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. Selon eux, les patients souffrant d'ACOS sont traités à la fois comme des patients asthmatiques et MPOC. Selon nos observations, les bronchodilatateurs inhalés sont un point commun dans le traitement de la MPOC et de l'ACOS. Malgré qu'il n'y ait aucune méthode d'évaluation de la maîtrise de l'ACOS proposée dans les consensus GINA et GOLD, les pneumologues ont rapporté que la gestion des effets indésirables liés aux médicaments pris par les patients souffrant d'ACOS devrait être considérée dans l'évaluation de la maîtrise de la maladie.

L'estimation des effets indésirables chez les patients MPOC et ACOS traités avec des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action en situation de vie réelle, a permis de rapporter une plus grande prévalence des effets indésirables contrairement à celle connues dans la littérature, provenant en majorité d'études cliniques. Ces résultats laissent croire que de questionner les patients de manière plus directe en clinique amènerait les patients à exprimer davantage les effets indésirables qu'ils peuvent ressentir. Cette manière de questionner les patients en clinique pourrait faciliter la gestion des effets indésirables chez les patients souffrant de MPOC et d'ACOS, tel que proposé par les pneumologues dans la première étude. Cela

permettrait également aux patients de maîtriser leur maladie de manière plus adéquate et de ce fait, vaquer à leurs occupations quotidiennes plus aisément.

Ces deux études démontrent que la pratique clinique actuelle n'est pas uniforme et que les patients bénéficieraient de la mise en place d'un consensus sur la définition, le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS. La mise en place d'autres études sur l'usage des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action en situation de vie réelle chez les patients souffrant de la MPOC et d'ACOS, permettrait de valider les résultats obtenus dans notre étude et pourrait être un point de départ pour des suggestions de solutions atténuant la survenue des effets indésirables chez ces patients.

6.3 Conclusion et perspective

6.3.1 Conclusion

Une gestion des patients souffrant d'ACOS variant d'un pneumologue à l'autre est probablement sous-optimale et les patients bénéficieraient de lignes directrices plus claires. Ce mémoire a permis de démontrer qu'il est nécessaire de mieux définir l'ACOS et d'instaurer des lignes directrices plus précises autant au niveau du diagnostic, du traitement et de l'évaluation de la maîtrise de l'ACOS, afin de guider les professionnels de la santé. Toutefois, la mise en place de lignes directrices nécessite l'accessibilité à des données probantes sur l'efficacité et la sécurité des médicaments chez les patients souffrant d'ACOS. Actuellement, il n'y a que très peu d'informations disponibles sur le traitement des patients ACOS, puisque ceux-ci sont généralement exclus des essais cliniques sur les médicaments utilisés en asthme et en MPOC. Il y a donc un besoin criant d'essais cliniques auprès des patients atteints d'ACOS, afin de connaître les médicaments les plus efficaces et provoquant le moins d'effets indésirables chez les patients qui les utilisent. Une meilleure connaissance du profil de tolérance des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action ainsi que le questionnement plus direct des patients permettraient une gestion plus efficace des effets indésirables en clinique. Lorsque nécessaire, le patient pourrait voir son traitement modifié, puisque plusieurs alternatives de traitement sont actuellement disponibles.

6.3.2 Perspectives

Il serait intéressant de communiquer les résultats de ces deux études aux pneumologues affiliés à différents centres hospitaliers. Il serait également pertinent de voir avec eux la possibilité d'intégrer un protocole interne pour le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de la maladie, pour les patients souffrant d'ACOS. Cela permettrait d'uniformiser la pratique entre les pneumologues d'une même clinique. À plus grande échelle et à plus long terme, cela permettrait peut-être de pouvoir proposer des pistes pour l'amélioration des lignes directrices existantes concernant le diagnostic, le traitement et l'évaluation de la maîtrise de la maladie. Évidemment, afin de proposer des lignes directrices pour le traitement de l'ACOS, il devra y avoir des données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments respiratoires chez les patients ACOS.

Concernant la prévalence élevée des effets indésirables chez les patients MPOC traités avec un bronchodilatateur inhalé à longue durée d'action, il serait pertinent de faire des analyses plus avancées afin d'ajuster les résultats en fonction de l'âge, des comorbidités et des médicaments concomitants des patients. Il serait également pertinent de sensibiliser les médecins et les pharmaciens à la grande fréquence des effets indésirables chez les patients traités avec des bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action et au fait que les données provenant des essais cliniques sous-estiment les effets indésirables ressentis par les patients. À plus long terme, il serait intéressant de comparer la survenue des effets indésirables entre les patients MPOC et ACOS ainsi qu'entre les différentes molécules d'une même classe thérapeutique.

Une étude visant à comparer l'utilisation et le coût des médicaments ainsi que les exacerbations chez les patients asthmatiques, MPOC et ACOS, est actuellement en cours. Les données cliniques contenues dans RESP ainsi que les informations provenant des bases de données de la RAMQ et MED-ECHO seront jumelées afin de permettre une caractérisation plus précise de ce syndrome qu'est l'ACOS.

Bibliographie

1. World Health Organization. Chronic respiratory disease [website]. [cited 2016 17-02]. Available from: http://www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases.pdf.
2. Agence de la santé publique du Canada. La vie et le souffle : Les maladies respiratoires au Canada. 2007. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/lbrdc-vsmrc/index-fra.php>.
3. Trudel G, Doucet M, Boulet L, Bourbeau J, Simpson A, Gagnon M. Les maladies respiratoires obstructives chroniques (la MPOC et l'asthme). 2012 [cited 2016 16-01]. Available from: http://www.ipcdc.qc.ca/sites/default/files/files/Maladies_respiratoires_chroniques_FINALE%20v1.pdf.
4. Decramer M., Agusti A, Bourbeau J, Celi B, Chen R, Criner G, et al. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2015) 2015 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2015.
5. World Health Organization. Asthma: Fact sheets 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>
6. Statistics Canada. Asthma 2010 2015. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2011001/article/11458-eng.htm>
7. Salois R, Levesque JF, Gagné V, Fortin MA, Boucher G. Rapport d'appréciation de la performance du système de santé et de services sociaux: État de situation portant sur les maladies chroniques et la réponse du système de santé et de services sociaux 2010. Available from: http://www.csbe.gouv.qc.ca/fileadmin/www/2010/MaladiesChroniques/CSBE_T2-EtatSituationMaladiesChroniques-052010.pdf
8. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009;9:24.
9. FitzGerald JM, Bateman ED, Boulet LP, Cruz AA, Haahtela T, Levy ML, et al. Global Strategy for asthma management and prevention. 2015.
10. Price D, Brusselle G. Challenges of COPD diagnosis. *Expert Opinion on Medical Diagnostics.* 2013;7(6):543-56.
11. Fu JJ, Gibson PG, Simpson JL, McDonald VM. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration.* 2014;87(1):63-74.
12. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):7-16.
13. Evans J, Chen Y, Camp PG, Bowie DM, McRae L. Évaluation de la prévalence de la MPOC au Canada fondée sur les déclarations d'un diagnostic et sur l'obstruction des voies aériennes mesurée 2014. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2014003/article/11908-fra.htm>
14. Benady S. Le fardeau humain et financier de la MPOC 2010 [cited 2016]. Available from: http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/MPOC_report.pdf.
15. Nie JX, Wang L, Upshur RE. Mortality of elderly patients in Ontario after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2007;14(8):485-9.

16. Agence de la santé publique du Canada. Faits saillants sur la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) 2011 2011. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/copd-mpoc/ff-rr-2011-fra.php>
17. Casaburi R, Duvall K. Improving early-stage diagnosis and management of COPD in primary care. *Postgrad Med.* 2014;126(4):141-54.
18. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Med Clin North Am.* 2012;96(4):713-27.
19. Decramer M, Vestbo J, Bourbeau J, Celi BR, Hui DS, Lopez Varela MV, et al. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2014) 2014.
20. Miravittles M, Alcazar B, Alvarez FJ, Bazus T, Calle M, Casanova C, et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1321-30.
21. Mirabelli MC, Beavers SF, Chatterjee AB. Active Asthma and the Prevalence of Physician-Diagnosed COPD. *Lung.* 2014.
22. Sano H, Iwanaga T, Nishiyama O, Sano A, Higashimoto Y, Tomita K, et al. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma. *Allergol Int.* 2016.
23. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med.* 2013;107(7):1053-60.
24. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2012;7:283-9.
25. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *Journal of the American Board of Family Medicine.* 2013;26(4):470-7.
26. McDonald VM, Higgins I, Gibson PG. Managing older patients with coexistent asthma and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Drugs Aging.* 2013;30(1):1-17.
27. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, Lopez-Campos JL, Marin JM, Agüero R, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(9):331-7.
28. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J.* 2012;19(2):127-64.
29. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(1):1-7.
30. Zeki AA, Kenyon NJ, Yoneda K, Louie S. The adult asthmatic. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(1-2):138-55.
31. Rodrigo GJ. Advances in acute asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(1):22-6.
32. Dang-Tan T, Ismaila A, Zhang S, Zarotsky V, Bernauer M. Clinical, humanistic, and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Canada: a systematic review. *BMC Res Notes.* 2015;8:464.
33. Agence de la santé publique du Canada. Faits saillants sur l'asthme :

Données tirées de l'Enquête sur les personnes ayant une maladie chronique au Canada de 2011 [updated 2014-12-16; cited 2016 Mars]. Available from: http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/crd-mrc/asthma_fs_asthme-fra.php.

34. Initiative sur le partage des connaissances et le développement des compétences. Les maladies respiratoires obstructives chroniques (la MPOC et l'asthme) 2012 [cited 2016 février]. Available from: http://www.ipcdc.qc.ca/sites/default/files/files/Maladies_respiratoires_chroniques_FINALE%20v1.pdf.

35. Ismaila AS, Sayani AP, Marin M, Su Z. Clinical, economic, and humanistic burden of asthma in Canada: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2013;13:70.

36. Robert Salois J-FL, Véronique Gagné, Marie-Alexandra Fortin, Gylaine Boucher. Rapport d'appréciation de la performance du système de santé et de services sociaux: État de situation portant sur les maladies chroniques et la réponse du système de santé et des services sociaux. 2010.

37. Garvey NJ, Stukel TA, Guan J, Lu Y, Bwititi PT, Guttman A. The association of asthma education centre characteristics on hospitalizations and emergency department visits in Ontario: a population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:561.

38. Incalzi RA, Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Pedone C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25(4):320-8.

39. Jessica Evans YC, Pat G. Camp, Dennis M. Bowie et Louise McRae. Évaluation de la prévalence de la MPOC au Canada fondée sur les déclarations d'un diagnostic et sur l'obstruction des voies aériennes mesurée. *Rapports sur la santé*. 2014;25(3):3-11.

40. Al-Kassimi FA, Alhamad EH. A challenge to the seven widely believed concepts of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:21-30.

41. Kankaanranta H, Harju T, Kilpelainen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(4):291-307.

42. van der Molen T, Diamant Z, Kocks JW, Tsiligianni IG. The use of health status questionnaires in the management of chronic obstructive pulmonary disease patients in clinical practice. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(4):479-91.

43. American Thoracic Society. Sleep Related Questionnaires: COPD Assessment Test (CAT) 1998-2016 [updated May 2015; cited 2016 March]. Available from: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/copd.php>.

44. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Montgomery S, Stallberg B. Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:833-42.

45. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(1):10-20.

46. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J*. 2013;7(4):342-6.

47. Menezes AM, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest*. 2014;145(2):297-304.

48. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpelainen M, Kinnula VL, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*. 2011;48(3):279-85.

49. Chung JW, Kong KA, Lee JH, Lee SJ, Ryu YJ, Chang JH. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:795-804.
50. Lee HY, Kang JY, Yoon HK, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. *Yonsei Med J.* 2014;55(4):980-6.
51. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12:127.
52. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One.* 2013;8(5):e62985.
53. Melbye H, Drivenes E, Dalbak LG, Leinan T, Hoegh-Henrichsen S, Ostrem A. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:597-603.
54. Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2014;44(2):341-50.
55. Pleasants RA, Ohar JA, Croft JB, Liu Y, Kraft M, Mannino DM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-patient characteristics and health impairment. *Copd.* 2014;11(3):256-66.
56. Blanchette CM, Gutierrez B, Ory C, Chang E, Akazawa M. Economic burden in direct costs of concomitant chronic obstructive pulmonary disease and asthma in a Medicare Advantage population. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(2):176-85.
57. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, Blanchette CM, Wang J, Mapel DW, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest.* 2008;134(1):14-9.
58. Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, Kim YS, Lee SW, Park YB, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Copd.* 2014;11(2):163-70.
59. Reddel HK, Jenkins CR, Partridge MR. Self-management support and other alternatives to reduce the burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(12):1396-406.
60. Rhee CK. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J Intern Med.* 2015;30(4):443-9.
61. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136065.
62. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluna JJ, de-Torres JP, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest.* 2016;149(1):45-52.
63. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology.* 2015.
64. Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med.* 2013;26(4):470-7.
65. Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1241-9.
66. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med.* 2008;102(1):50-6.

67. Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM, Zhou S, Tunceli O. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. *Value Health*. 2015;18(6):759-66.
68. Nielsen M, Barnes CB, Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1443-54.
69. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:283-9.
70. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
71. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, Rolla G, Sposato B, Chieco-Bianchi F, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med*. 2014;108(8):1091-9.
72. Boehringer Ingelheim. Capsules de tiotropium pour inhalation orale [Product monograph]2012.
73. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40(5):1106-14.
74. Halpin DMG, Dahl R, Hallmann C, Leimer I, Mueller A, Tashkin DP. Tiotropium Handihaler and Respimat in COPD: A safety analysis on pooled data. *Thorax*. 2014;69:A191.
75. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130(6):1695-703.
76. Kesten S, Celli B, Decramer M, Leimer I, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:397-409.
77. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(10):854-62.
78. Novartis. Glycopyrronium inhalation powder hard capsules [Product monograph]2013.
79. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research*. 2011;12(156).
80. Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2011;12:55.
81. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *Copd*. 2012;9(2):90-101.
82. D'Urzo A, Kerwin E, Rennard S, He T, Gil EG, Caracta C. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Copd*. 2013;10(4):500-10.
83. Rennard SI, Scanlon PD, Ferguson GT, Rekedal L, Maurer BT, Garcia Gil E, et al. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Drug Investig*. 2013;33(12):893-904.

84. Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ, Zhong X, Garcia Gil E, Caracta C. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir Med.* 2013;107(12):1957-65.
85. Decramer M, Maltais F, Feldman G, Brooks J, Harris S, Mehta R, et al. Bronchodilation of umeclidinium, a new long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respiratory Physiology and Neurobiology.* 2013;185(2):393-9.
86. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory Research.* 2014;15(1).
87. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 2014;43(1):72-81.
88. Flezar M, Jahnz-Rozyk K, Enache G, Martynenko T, Kristufek P, Skrinjaric-Cincar S, et al. SOSPEs: SPIRIVA(R) observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:483-92.
89. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003;58(5):399-404.
90. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(1):22-9.
91. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, D'Andrea P, Chen H, Goyal P. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):493-508.
92. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care.* 2011;56(4):477-87.
93. Wang C, Sun T, Huang Y, Humphries M, Bai L, Li L, et al. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: The GLOW7 study. *International Journal of COPD.* 2015;10:57-68.
94. Arievich H, Overend T, Renard D, Gibbs M, Alagappan V, Looby M, et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD. *BMC Pulm Med.* 2012;12:74.
95. Almirall. Aclidinium bromide inhalation powder [Product monograph]2013.
96. GlaxoSmithKline. Uméclidinium (sous forme de bromure) en poudre sèche pour inhalation par voie orale [Monographie de produit]2016.
97. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):472-86.
98. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209.
99. Almirall. Aclidinium bromide inhalation powder [Product monograph]2013.

100. GlaxoSmithKline. Umeclidinium (sous forme de bromure) et vinlantérol (sous forme de trifénatate) en poudre sèche pour inhalation par voie orale [Monographie de produit]2014.
101. Boehringer Ingelheim. Capsules de tiotropium pour inhalation orale.: Access date, 2015-09-17.; 2012.
102. Gelb AF, Tashkin DP, Make BJ, Zhong X, Garcia Gill E, Caracta C. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir Med.* 2013;107(12):1957-65.
103. Kerwin EM, Gotfried MH, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy and tolerability of indacaterol 75 mug once daily in patients aged ≥ 40 years with chronic obstructive pulmonary disease: results from 2 double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *Clin Ther.* 2011;33(12):1974-84.
104. Kerwin EM, Williams J. Indacaterol 75 mug once daily for the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a North American perspective. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(1):25-37.
105. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:477-92.
106. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest.* 2002;121(4):1058-69.
107. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med.* 2011;105(5):719-26.
108. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2011;37(2):273-9.
109. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-103.
110. Novartis. Indacaterol maleate inhalation powder hard capsules [Product monograph]2011.
111. AstraZeneca. Formoterol fumarate dihydrate [Product monograph]2013.
112. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65(6):473-9.
113. GlaxoSmithKline. Xinafoate de salmétérol en poudre sèche pour inhalation [Monographie de produit]2014.
114. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Res.* 2014;15:105.
115. Novartis. Indacaterol maleate inhalation powder hard capsules [Product monograph]2013.
116. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(3):165-71.

117. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(3):248-53.
118. GlaxoSmithKline. Xinafoate de salmétérol et propionate de fluticasone en poudre sèche pour inhalation. [Monographie de produit]2014.
119. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(2):247-50.
120. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest.* 2003;123(6):1817-24.
121. Rodrigue C, Beauchesne MF, Savaria F, Forget A, Lemiere C, Larivee P, et al. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and beta2-agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respir Med.* 2016;113:65-73.
122. Poupart J, Groulx LH, Deslauriers JP, Laperrière A, Mayer R, Pires A. La recherche qualitative. *Enjeux épistémologiques et méthodologiques.* Gaëtan Morin É, editor. Montréal1997. 405 p.
123. Karen R. Recall Bias: A Proposal for Assessment and Control. *International Journal of Epidemiology.* 1987;16(2):167-70.