



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Les effets de la corticothérapie inhalée dans les exacerbations de
bronchopneumopathie chronique obstructive : revue de littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2019 à 16h00
au Pôle Formation
par **Brice ETIENNE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud SCHEPEREEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Malcolm LEMYZE

AVERTISSEMENTS

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations :

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive
CAT = *COPD assessment test*
CCQ = *clinical COPD questionnaire*
CRP = protéine C réactive
CRP_{us} = protéine C réactive ultrasensible
CSI = corticothérapie inhalée
CS = corticothérapie systémique
CVF = capacité vitale fonctionnelle
DEP = débit expiratoire de pointe
EABPCO = exacerbation aiguë de BPCO
EI = effet indésirable
GC = glucocorticoïde
GOLD = *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*
GR = *glucocortisteroid receptor*
HDAC2 = histone déacétylase 2
HO-1 = hème oxygénase 1
HTA = hypertension artérielle
IC = intervalle de confiance
IL-6 = interleukine 6
IL-8 = interleukine 8
ITT : intention de traiter
IV = intraveineux
MMRC = *Modified Medical Research Council*
OMS = Organisation mondiale de la santé
PA = paquet-année
PCO₂ = pression partielle de gaz carbonique
PCR = *polymérase chain reaction*
PCT = procalcitonine
PNEo = polynucléaire éosinophile
PNN = polynucléaire neutrophile
PO = per os
PO₂ = pression partielle d'oxygène

PostBD = postbrondilatation

PréBD = prébronchodilatation

RoB = risk of bias

SGRD = St. George's Respiratory Questionnaire

TA = tension artérielle

TNF α = tumor necrosis factor α

VEMS = volume expiratoire maximal à la première seconde

VM = ventilation mécanique

VNI = ventilation non invasive

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	8
Contexte.....	10
Méthode.....	14
I. Critères d'inclusion.....	14
1. Type d'études.....	14
2. Type de participants.....	14
3. Type d'interventions.....	14
II. Critères de jugement.....	14
III. Recherches.....	15
IV. Collectes des données.....	16
V. Risques de biais.....	17
Résultats.....	18
I. Recherches.....	18
II. Caractéristiques des études.....	20
1. Risques de biais.....	21
a. Risque de biais relatif au processus de randomisation.....	21
b. Risque de biais relatif aux écarts par rapport aux interventions.....	21
c. Risque de biais lié aux données manquantes.....	21
d. Risque de biais dû à la mesure du résultat.....	22
e. Risque de biais de sélection des résultats rapportés.....	22
f. Risque de biais global.....	22
2. Résultats des études.....	25
a. VEMS.....	25
b. VEMS/CVF.....	25
c. PO2.....	26
i. Précoce < J5.....	26
ii. Tardive ≥ J5.....	26
d. PCO2.....	26
i. Précoce < J5.....	26
ii. Tardive ≥ J5.....	26
e. Inflammation.....	27
i. Systémique.....	27
ii. Bronchique.....	28
f. Qualité de vie.....	28
g. Durées totales et moyennes d'hospitalisation.....	28
h. Effets indésirables.....	29
Discussion.....	31
I. Résumé des résultats principaux.....	31
II. Validité et portée des études.....	31

III. Qualités des études.....	32
IV. Evaluation des risques de biais.....	33
V. Comparaison à d'autres méta-analyses.....	33
Conclusion.....	35
Références bibliographiques.....	36
Annexe 1.....	39
Annexe 2.....	116

RESUME

Contexte : La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie inflammatoire chronique d'origine respiratoire. Son histoire naturelle est émaillée d'exacerbations (EABPCO), qui sont responsables d'un déclin de la fonction pulmonaire, de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité. La corticothérapie systémique (CS) est une pierre angulaire du traitement. Ses effets indésirables, systémiques pourraient lui voir préférer une corticothérapie inhalée (CSI). Le but de cette revue est donc d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie inhalée (CSI), et de la comparer à celle de la corticothérapie systémique (CS) dans les EABPCO.

Méthodes : Les recherches sont effectuées dans Pubmed, Cochrane, et Web of Science, jusqu'en juin 2019. Les études randomisées comparant la CSI à la CS et/ou au placebo, dans le traitement des EABPCO sont incluses. La prise en charge est hospitalière ou ambulatoire.

Résultats : 7 304 articles sont trouvés dans les bases de données, 11 études sont incluses dans notre revue. Le budésonide à fortes doses est comparé à une CS et/ou à un placebo. L'âge moyen est de 66.09 ans, 62% des participants sont des hommes. Les co-interventions sont l'oxygénothérapie, l'antibiothérapie, et les bronchodilatateurs. Le risque de biais est élevé dans la plupart des études.

8 études montrent une augmentation du VEMS, sans différence significative entre la CSI et la CS. L'augmentation est significativement supérieure au placebo. 5 études montrent une amélioration de l'hypoxémie, sans différence significative entre les traitements actifs, et significativement plus importante que dans le placebo.

L'inflammation diminue après CSI et CS, par rapport au placebo, sans différence significative entre les traitements actifs. La qualité de vie suit la même tendance, et est significativement meilleure après traitements actifs. Les durées d'hospitalisation sont comparables entre les groupes, CSI, CS et placebo. La survenue d'effets indésirables est comparable quel que soit le groupe CSI, CS, placebo. Les

hyperglycémies et la diminution de la cortisolémie sont significativement plus importantes, après traitement par CS.

Conclusion : Dans notre revue, l'efficacité de la CSI semble comparable à celle de la CS et suggère que la CSI pourrait être une alternative à la CS, dans le traitement des EABPCO.

CONTEXTE

La BPCO est une limitation permanente ou partiellement réversible des débits aériens ; accompagnée de remaniements pathologiques du poumon. Ses caractéristiques sont dues à l'association d'une atteinte des voies aériennes distales (bronchiolite obstructive) et d'une destruction du parenchyme (emphysème), secondaires à une inflammation chronique du poumon[1]. Ces modifications possèdent une variabilité interpersonnelle importante, pouvant survenir à différents moments au cours de l'évolution de la maladie. La traduction clinique est une dyspnée, associée à une toux et des expectorations chroniques. La confirmation diagnostique est basée sur la preuve spirométrique d'un trouble ventilatoire obstructif, défini par le rapport VEMS/CVF<0.70 et une absence de réversibilité postBD.

La BPCO est le résultat d'interactions complexes entre une exposition prolongée à des particules ou gaz nocifs, des facteurs génétiques[2] et une hyperréactivité pulmonaire[3]. L'inhalation de tabac fumé est le facteur le plus fréquemment rencontré[4], [5]. La pollution atmosphérique intérieure (combustion de bois ou de fuel), extérieure ou l'exposition professionnelle (poussières ou produits chimiques) sont les autres facteurs principaux [3].

L'OMS estime qu'en 2016, 251 millions de personnes souffraient de BPCO à travers le monde. La BPCO était responsable de 3,17 millions, soit 5% des décès en 2015.[6] La prévalence de la BPCO est difficile à estimer, en raison d'un important sous diagnostic[7] et de la difficulté à réaliser des épreuves fonctionnelles dans le cadre d'études épidémiologiques en population générale.

Les projections des prochaines décennies sont en faveur d'une augmentation de la prévalence mondiale, due au renforcement du tabagisme chez les femmes et dans les pays en voie de développement[8] . Le vieillissement de la population amène également à une exposition prolongée aux facteurs de risque. A l'horizon 2030, la BPCO sera responsable de 7,8 % des décès, devenant la 4^{ème} cause de décès[9]. En France, les chiffres varient selon les études et les régions, mais la prévalence est de l'ordre 3.8% à 10% chez les patients d'âge moyen.[6], [7], [10] Les taux de

mortalité bruts sont 45/10 000 pour les hommes et 17/10 0000 pour les femmes en 2006[10].

La BPCO s'associe à de nombreuses comorbidités avec lesquelles elle partage les mêmes facteurs de risque, telles que les atteintes ostéo-musculaires, cardio-vasculaires, métaboliques[11]–[13]. Ces comorbidités participent au pronostic, et sont corrélées à la sévérité de la BPCO[3], [11], [14], [15].

L'évolution naturelle de la BPCO est marquée par les EABPCO, traduits par une aggravation aiguë des symptômes respiratoires. Elles peuvent survenir à tous moments, mais sont d'autant plus fréquentes et sévères que la maladie progresse.[16], [17] Elles participent au déclin de la fonction respiratoire[17], à une altération de la qualité de vie[16], [18], [19], et à une augmentation de la mortalité. La définition d'Anthonisen et al. repose sur la majoration de la dyspnée, des expectorations et de la purulence[20] :

- Type 1 : présence d'1 de ces 3 symptômes
- Type 2 : présence de 2 symptômes sur 3
- Type 3 : 1 symptôme associé à une infection des voies aériennes supérieures depuis 5j, ou une fièvre sans cause évidente, ou une augmentation de la sibilance, de la toux, de la fréquence respiratoire ou cardiaque

La définition actuelle est un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires, notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée au-delà des variations quotidiennes ; conduisant à une modification thérapeutique, nécessitant une augmentation des bronchodilatateurs, pour une durée supérieure à 24h ou l'ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et/ou corticothérapie orale). Il existe 3 niveaux de sévérité, léger (augmentation des symptômes, contrôlés sans l'adjonction de nouveau traitement), modéré (requérant une antibiothérapie et/ou une corticothérapie), sévère (nécessitant une hospitalisation)[21].

Une origine bactérienne est retrouvée dans 50-75% des cas. Dans 20-40% cas, l'EABPCO est secondaire à une infection virale. Les organismes atypiques pourraient être la cause de 15% des EABPCO. Les causes non infectieuses, moins fréquentes sont principalement représentées par les polluants atmosphériques : le dioxyde d'azote, l'ozone ou le dioxyde de soufre.[22]

En France, 4,3% des EABPCO nécessitent une hospitalisation[6], près de 90% des patients admis aux urgences sont par la suite hospitalisés, 12% en soins intensifs. La mortalité y est de 7.9%[23].

Les EABPCO s'accompagnent d'une inflammation bronchopulmonaire et systémique, avec recrudescence des cellules inflammatoires, PNN, PNEo, lymphocytes et présence de médiateurs inflammatoires circulants, comme en témoigne l'élévation de la CRP[17], [24], [25].

Les CS constituent une pierre angulaire du traitement des EABPCO[1]. Ils possèdent une importante activité anti-inflammatoire, résultant en partie d'un effet génomique. Les GC se fixent au GR, le complexe migre alors vers le noyau et active ou inhibe les gènes impliqués dans l'inflammation. La traduction clinique est une diminution de l'infiltration et de l'œdème pulmonaire[26]. Ils ont ainsi montré leur efficacité dans l'amélioration du VEMS, le risque de récurrence, la durée d'hospitalisation et l'échec thérapeutique[27], [28]. Les voies d'administration IV ou PO ont par ailleurs montré la même efficacité[27].

La fréquence et la sévérité des EABPCO sont particulièrement importantes dans certains sous-groupes de patients dit « exacerbateurs fréquents », nécessitant le recours itératif à une CS. Hors, il est également bien connu que la CS est responsable de nombreux EI tels que les troubles du sommeil, la prise pondérale, l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'ostéoporose, le développement ou l'aggravation du diabète, la redistribution de la masse grasseuse, la rétention hydrosodée, l'élévation de TA, les pathologies oculaires (le glaucome et la cataracte), et les myopathies cortico-induites. Decramer et al.[29] ont ainsi montré la possibilité d'apparition de myopathie avec atteinte des muscles respiratoires, participant à une détérioration de l'état respiratoire. La toxicité des GC est dose-cumulée dépendante[26]. Les GC sont ainsi associés à une morbi-mortalité accrue[30], [31]. En ce sens, il est actuellement recommandé une CS courte dans les EABPCO. Le GOLD préconise la posologie 40mg de Prednisolone par jour pendant environ 5j[1].

Les CSI ont prouvé leur efficacité dans les exacerbations d'asthme[32], [33], face à des EI moindres, résultats d'un faible passable systémique. Les exacerbations d'asthme et de BPCO partagent une clinique similaire et une même composante

inflammatoire. Il paraît donc légitime de se questionner sur la possibilité de traiter les EABPCO par CSI. L'objectif de cette revue est donc d'évaluer l'efficacité de la CSI dans les EABPCO et comparer son effet face à la CS et au placebo.

METHODES

I. Critères d'inclusion

1. Type d'études

Les études randomisées, comparant une CSI à une CS et/ou à un placebo dans le traitement des EABPCO étaient incluses dans la revue.

2. Type de participants

Le diagnostic de BPCO reposait sur des preuves spirométriques d'un trouble ventilatoire obstructif partiellement réversible postBD, un VEMS/CVF <0.70. Les patients en exacerbation décrivaient une aggravation de leur état respiratoire de base (augmentation ou apparition d'une purulence des expectorations, majoration de la toux, de la dyspnée, ou de la sibilance) nécessitant une incrémentation, une modification du traitement, ou en cas de gravité une hospitalisation. La prise en charge pouvait être ambulatoire ou hospitalière. Les patients souffrant d'asthme étaient exclus.

3. Type d'intervention

Les études comparaient la CSI (pressurisée ou inhalée) à la CS (per os ou intraveineuse) et/ou à un placebo. Les traitements habituels de l'EABPCO tels que les antibiotiques, les bronchodilatateurs, l'oxygène, la VM, entrant dans le cadre de la prise en charge de l'EABPCO étaient autorisés.

II. Critères de jugement

Les critères principaux de cette revue étaient :

- **La fonction respiratoire** : la modification du VEMS, du VEMS/CVF, de la PCO₂, de la PO₂, après traitement par budésonide et comparaison avec la CS ou le placebo

Les critères secondaires étaient :

- **L'inflammation** : évolution des marqueurs inflammatoires, après traitement par budésonide et comparaison avec la CS ou le placebo
- **La qualité de vie**, cotée avec des scores cliniques validés : évolution et comparaison entre les groupes
- **La durée d'hospitalisation** : comparaison entre les différents groupes d'intervention
- **La sureté** : survenue d'EI, avec un intérêt privilégié pour la glycémie

III. Recherches

Les recherches étaient effectuées de mars 2019 à juin 2019. Aucune limite de date initiale n'était formulée. Nous avons utilisé les moteurs de recherche Pubmed, Cochrane, Web of Science, donnant accès respectivement aux bases de données MEDLINE, EMBASE, COCHRANE library, Science citation Index. Seuls les articles conduits chez l'être humain et rédigés en français ou en anglais étaient sélectionnés. Les équations de recherches selon les moteurs de recherche étaient :

Pubmed

```
(((((((chronic obstructive pulmonary disease[Title/Abstract] OR COPD[Title/Abstract])
AND      exacerbation[Title/Abstract])      OR      AECOPD[Title/Abstract]AND
inhaled[Title/Abstract]) OR nebulized[Title/Abstract]) OR vaporized[Title/Abstract])
AND      corticosteroids[Title/Abstract])      OR      budesonide[Title/Abstract])      OR
fluticasone[Title/Abstract]      OR      fluticasonepropionate[Title/Abstract]OR
beclomethasone[Title/Abstract] OR beclomethasonepropionate[Title/Abstract] AND
("loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms])
```

Cochrane

```
"chronic obstructive pulmonary disease" in Title Abstract Keyword AND
"exacerbation" in Title Abstract Keyword AND "inhaled corticosteroid" in Title Abstract
Keyword OR "budesonide" in Title Abstract Keyword OR "fluticasone" in Title
Abstract Keyword - (Word variations have been searched) cochrane
```

Web of science

TITLE: (chronic obstructive pulmonary disease) *OR TITLE:* (copd) *AND TITLE:* (exacerbation) *OR TITLE:* (aecopd) *AND TITLE:* (inhaled) *OR TITLE:* (nebulized) *OR TITLE:* (atomized) *OR TITLE:* (ics) *OR TITLE:* (budesonide) *OR TITLE:* (fluticasone) *OR TITLE:* (fluticasonepropionate) *OR TITLE:* (beclomethasone) *OR TITLE:* (beclomethasone propionate)

Refined by: WEB OF SCIENCE CATEGORIES: (RESPIRATORY SYSTEM OR CRITICAL CARE MEDICINE OR MEDICINE GENERAL INTERNAL OR EMERGENCY MEDICINE OR HEALTH CARE SCIENCES SERVICES OR PRIMARY HEALTH CARE OR HEALTH POLICY SERVICES) **AND DOCUMENT TYPES:** (ARTICLE) **AND LANGUAGES:** (ENGLISH OR FRENCH)

Aucune ressource autre qu'informatique n'était utilisée.

Le logiciel Zotero était utilisé pour le référencement des références bibliographiques.

IV. Collecte et analyse des données

Une première sélection était réalisée selon le titre, et le résumé. Les articles étaient par la suite entièrement lus et leur pertinence était évaluée par deux lecteurs différents. Les désaccords étaient résolus par la discussion et le consensus. Les doublons étaient exclus. Un diagramme des flux était réalisé selon la méthode PRISMA. Les données étaient extraites selon un formulaire préalablement rédigé, comportant :

- **Méthode** : design, lieu, durée de l'étude
- **Participants** : nombre de patients sélectionnés, nombre et motifs d'exclusion avant randomisation, nombre de patients randomisés, nombre et motifs des retraits, sexe, critères diagnostiques et de sévérité de la BPCO, la fonction pulmonaire initiale (VEMS, VEMS/CVF, PO₂, PCO₂), critères d'éligibilité, d'inclusion et d'exclusion

- **Intervention** : molécules utilisées, voie d'administration, posologies, durée de traitement, durée du suivi, contrôle (traitement de référence ou placebo), co-interventions
- **Critères mesurés** : principaux, secondaires, effets indésirables
- **Conclusions**
- **Financement et conflit d'intérêt**

V. Risque de biais

Le risque de biais était évalué pour chaque étude selon le « risk of bias tool 2 » (annexe 2), recommandé par la Cochrane depuis 2018. La version utilisée était celle de mars 2019. Toutes les études étaient évaluées en intention de traiter. Les domaines d'évaluation comportaient :

- Le risque de biais relatif au processus de randomisation
- Le risque de biais relatif aux écarts par rapport aux interventions envisagées (effet de l'attribution à une intervention)
- Le risque de biais lié aux données manquantes
- Le risque de biais dû à la mesure du résultat
- Le risque de biais de sélection des résultats rapportés
- Le risque global de biais

Chaque domaine de biais comportait plusieurs questions, dont la réponse pouvait être « non, probablement non, oui, probablement oui, pas d'information ». Une justification était formulée pour la plupart des réponses. Un algorithme par la suite, permettait d'attribuer un risque de biais au domaine, coté en risque « faible, préoccupant, élevé ». Un risque de biais global était assigné à chaque étude, selon un dernier algorithme. Les désaccords faisaient l'objet de discussion jusqu'à consensus.

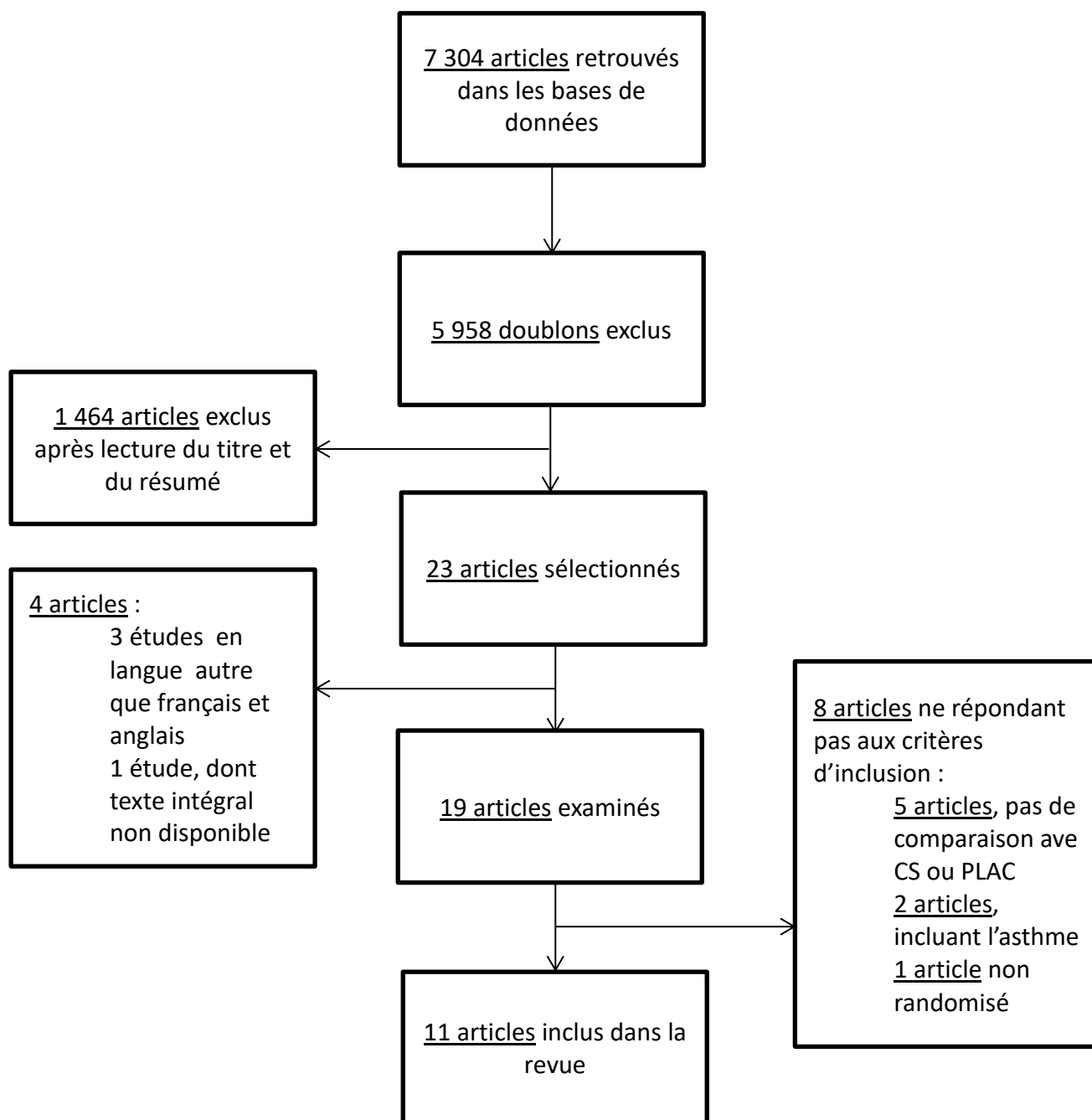
RESULTATS

I. Recherches

Les recherches s'étendaient jusqu'à juin 2019, sans formulation initiale de date. Après recherche, 7 304 articles étaient trouvés à travers les données de bases. Les doublons étaient exclus. 1 464 études étaient par la suite exclues sur la base de la lecture du titre et du résumé. 23 études étaient sélectionnées, cependant 3 étaient rédigées en russe et le texte intégral n'était pas disponible dans 1 étude. 19 études étaient donc examinées. 5 études ne proposaient pas de comparaison avec une CS ou un placebo, une étude était non randomisée, deux articles incluaient des patients asthmatiques.

Après application des critères d'inclusion, 11 articles étaient inclus dans la revue. Le diagramme de flux illustre le résultat des recherches.

Figure 1 : diagramme de flux



II. Caractéristiques des études

Les études étaient prospectives et randomisées. Environ 1 500 patients étaient pris en charge pour une EABPCO modérée à sévère, requérant une corticothérapie et/ou une hospitalisation. La majorité des patients était des hommes (près de 62%) et l'âge moyen était de 66.09 ans. La durée moyenne du tabagisme rapportée dans la plupart des études, était de 38.75 PA.

Dans 8 études[34]–[41], le recrutement et le déroulement de l'intervention étaient hospitaliers. Une étude[42] était réalisée conjointement à l'hôpital et en ambulatoire, une autre[43] à l'hôpital puis en ambulatoire. Une seule[44] était entièrement réalisée en ambulatoire.

Les doses de budésonide étaient élevées, entre 1.28mg à 8mg par jour. La CSI était principalement comparée à de la prednisolone, la méthylprednisolone. Une étude utilisait de l'hydrocortisone. Les doses variaient de 30 à 60mg prednisolone-équivalent par jour, avec une moyenne à 45mg par jour. Quatre études[40], [41], [43], [44] incluaient aussi un groupe contrôle « placebo ». Une seule étude comparait le budésonide à un placebo seul.

Dans 2 études[42], [44], le budésonide en association au formotérol, sous forme pressurisée, était comparé à la CS. Parmi ces 2 études, seule une étude[42] associait la CS au formotérol. Dans 1 étude[41], la CSI était associée à de l'ipratropium, administrée via une VM. L'ipratropium n'était cependant pas administré dans le groupe CS. Hormis, cette étude les patients requérant une VM ou une prise en charge en soins intensifs étaient exclus. Les patients ayant reçu une CS récente étaient également pour la plupart exclus.

Les principales co-interventions étaient l'oxygénothérapie, les bronchodilatateurs : β 2mimétiques (salbutamol, terbutaline), les anticholinergiques, les méthylxanthines, les anticholinergiques. La durée moyenne de traitement était d'environ 11j.

Les critères principaux étaient présents dans la plupart des études.

1. Risque de biais

a. Risque de biais relatif au processus de randomisation

Les 11 études étaient randomisées. La méthode de randomisation était décrite dans 7[34], [35], [37], [39], [41], [42], [44] d'entre d'elles. L'assignation à l'intervention était en insu dans 4 études[34], [40], [42], [43]. On ne disposait pas d'information sur la méthode d'assignation dans les autres études. La comparabilité initiale des groupes était assurée dans 9 études [34], [36]–[38], [40]–[44]. Ces informations n'étaient pas disponibles dans 1 étude[39]. Les caractéristiques initiales des groupes étaient différentes dans une seule étude[35]. Cinq études[34], [35], [40], [42], [43] étaient par la suite classées en risque « faible », six[36]–[39], [41], [44] en risque « préoccupant ».

b. Risque de biais relatif aux écarts par rapport aux interventions envisagées (effet de l'attribution à une intervention)

Trois études[34], [40], [44] étaient réalisées en double insu. Dans 1 étude[41], l'insu des soignants n'était pas indiqué. Deux études[35], [43] étaient en simple insu, la méthode ne permettant pas l'insu des soignants. Dans 3 études[36]–[38], les participants et les soignants connaissaient les interventions assignées. Dans 5 études[35], [36], [38], [42], [43], l'analyse était en intention de traiter, 4 études[37], [39], [40], [44] excluaient les retraits de l'analyse. Pour 2 études[34], [41], les informations étaient insuffisantes pour évaluer la pertinence de l'analyse.

Six études[35], [36], [38], [40], [42], [43] étaient classées en risque « faible » pour ce biais, trois[37], [41], [44] en risque « préoccupant » et deux[34], [39] en risque « fort ».

c. Risque de biais lié aux données manquantes

Dans 5 études[36]–[38], [42], [44], les données étaient disponibles pour tous ou quasiment tous les patients. Dans 5 études[34], [35], [39], [40], [43], le nombre important de retraits engendraient un grand nombre de données manquantes. Dans 1 étude[41], on ne disposait pas d'information sur le nombre de retraits et donc les

éventuelles données manquantes . Dans 2 études[39], [40], le manque de résultats pouvait dépendre la valeur vraie.

Selon la progression et l'algorithme du « RoB », huit études[34]–[38], [42]–[44] étaient évaluées en risque « faible » pour ce domaine, trois[39]–[41] en risque « élevé ».

d. Risque de biais dû à la mesure du résultat

Dans toutes les études, la méthode de mesure du résultat était appropriée et similaire entre les groupes. On ne disposait pas d'information sur l'insu des évaluateurs, dans 9 études[35], [36], [38]–[44]. L'absence d'insu des évaluateurs n'influait pas le résultat dans 7 études[36], [39]–[44], les critères de jugement étant pour la plupart objectifs. Dans 2 études[35], [37], l'évaluateur était le patient, les critères subjectifs et susceptibles d'être influencés par la nature de l'intervention.

Neuf études[34], [36], [38]–[44] étaient cotées en risque « faible » et deux études[35], [37] en risque « élevé ».

e. Risque de biais de sélection des résultats rapportés

Toutes les études analysaient les données conformément au plan initial. Dans 2 études[39], [44], il existait des inquiétudes sur une sélection des résultats et dans 2 études[37], [39] des inquiétudes sur une sélection des analyses.

Le risque de biais était classé en risque « faible » pour 9 études[34]–[38], [40]–[43], et « élevé » pour 2 études[39], [44].

f. Risque global de biais

Le risque de biais global était « faible » pour 2 études[42], [43], « préoccupant » pour 2 études[36], [38] et « élevé » pour les 7 autres[34], [35], [37], [39]–[41], [44].

Le détail de nos jugements ayant conduit à cette évaluation des risques est disponible dans les « caractéristiques des études », annexe 2.

Figure 2 : évaluation du risque de biais de chaque étude. Risque de biais faible (+), risque de biais préoccupant (?), risque de biais élevé (-)

	Randomisation	Effet de l'attribution	Données manquantes	Mesure du résultat	Sélection	Global
Akgun 2014	+	+	+	-	+	-
Bathoorn 2008	?	?	+	+	-	-
Ding 2016	?	-	-	+	-	-
Gaude 2017	?	?	+	-	+	+
Gunen 2007	+	+	+	+	+	-
Jiang 2017	?	?	-	+	+	-
Maltais 2002	+	+	-	+	+	-
Mirici 2003	+	-	+	+	+	-
Stallberg 2009	+	+	+	+	+	+
Sun 2014	?	+	+	+	+	?
Zhao 2018	?	+	+	+	+	?

2. Résultats des études

a. VEMS

Cinq études[35], [36], [38], [39], [43], montraient en fin de traitement à J7 et à la sortie d'hospitalisation ; une amélioration significative du VEMS_{postBD} par rapport VEMS_{postBD} initial, après traitement par budésonide. Gunen et al[43] trouvaient que cette augmentation devenait significative à partir du J7. Ces études ainsi que celle de Maltais et al[40] ne montraient pas de différence significative entre la CS et le budésonide. Les résultats de Gunen et al[43] étaient similaires entre les traitements actifs, sans différence significative à J1, J3, J7 et J10. Dans cette étude, l'amélioration du VEMS avait cependant tendance à être plus faible dans le groupe budésonide.

A contrario, Ställberg et al[42], montraient une amélioration significative du VEMS à J7 uniquement avec le traitement par Budésonide. L'amélioration était significative dans les 2 groupes à J14. Il était donc montré la non infériorité du budésonide par rapport au CS, pour un effet moyen à 99.4% du traitement standard IC 97.5% (92 ; 107).

Akgun et al[35] comparaient également des posologies différentes de budésonide (4mg et 8mg/j), la même amélioration était constatée à la sortie d'hospitalisation, sans différence significative entre ces 2 groupes.

L'augmentation du VEMS dans les groupes budésonide et CS était significativement plus importante que dans les groupes placebo dans les études Gunen et al[43] et Maltais et al[40] et que dans le groupe contrôle de Zhao et al[36].

Maltais et al[40], trouvaient que l'augmentation à J3 du VEMS_{préBD} par rapport au placebo n'était significative que dans les CS.

b. VEMS/CVF

Trois études[36], [38], [39] montraient une amélioration du VEMS/CVF à J7, après traitement par Budésonide, sans différence significative entre le budésonide et CS. Gaude et al[37], montraient que le VEMS/CVF restait significativement comparable à chaque intervalle de temps J1, J2, J5, après traitements actifs.

Gunen et al[43], ne retrouvaient pas de modification du VEMS/CVF au cours de l'étude, sans différence significative entre le budésonide et le placebo.

c. PO2

i. Précoce < J5

Trois études[34], [35], [43] montraient rapidement à J3, une augmentation significative de la PO2, par rapport à la valeur de base, après traitement par budésonide. Cette amélioration était constatée dès 30 minutes dans l'étude de Mirici et al[34] et dès J1 dans l'étude d'Agkun et al[35]. L'amélioration était cependant plus lente dans le groupe budésonide que dans le groupe CS, respectivement à J3 et J2, dans l'étude de Gunen et al[43]. Il n'y pas de différence significative entre le budésonide et le CS dans les étude de Akgun et al[35] et de Mirici[34]. Maltais et al[40], ne retrouvaient pas de différence significative entre le budésonide et le placebo, l'amélioration de la PO2 était par contre significativement importante après CS, par rapport au placebo.

ii. Tardive \geq J5

Trois autres études[36], [38], [39] confirmaient l'amélioration tardive à J7 de la PO2 après traitement par budésonide. Cette amélioration était significativement plus importante après traitements actifs, que placebo, sans différence significative entre le budésonide et la CS, dans l'étude de Gunen et all[43]. Ding et all[39], trouvaient que la valeur absolue de la PO2 à J7 significative supérieure après CS, par rapport au budésonide.

d. PCO2

i. Précoce < J5

Deux études[34], [43] ne retrouvaient pas de modification significative de la PCO2 après traitement par budésonide et CS, il n'y avait par ailleurs pas de différence significative entre les 2 groupes.

ii. Tardive \geq J5

Ding et al[39] et Sun et al[38] montraient à J7 une diminution significative de la PCO₂, par rapport à la valeur de base après traitement par budésonide et CS, sans différence significative entre les 2 groupes. Maltais et al[40] montraient une amélioration significativement plus importante après budésonide et CS par rapport au placebo avec une supériorité significative de la CS

e. Inflammation

i. Systémique

Deux études[36], [38] objectivaient une diminution significative à J7 de la CRPus, après traitement par budésonide. Sun et al[38] objectivaient cette diminution, dès J4 après traitement par budésonide et CS, sans différence significative entre les 2 traitements.

De même, dans l'étude de Zhao et al[36], il n'y avait pas de différence significative entre le budésonide et la CS, cette diminution de la CRPus était significativement plus importante que dans le groupe contrôle. Jiang et al[41] trouvait une diminution significativement plus importante par rapport au placebo, après traitement par budésonide.

Sun et al[38] ne retrouvaient pas de modification significative du TNF α à J1, après traitement par budésonide et CS. A J4 et 7, la diminution devenait significative après budésonide et le CS, sans différence significative entre les 2 traitements. Jiang et al[41] objectivaient une diminution significativement plus importante après traitement par budésonide par rapport au placebo.

Zhao et al[36]objectivait à J7, une diminution significative de la PCT après traitement par budésonide et CS, sans différence significative entre les 2 traitements. La diminution était significativement plus importante, après ces traitements qu'après placebo.

Jiang et al[41] montraient une diminution significativement plus importante de l'IL-6 après budésonide, qu'après placebo.

L'IL-8 diminuait significativement à J4 et J7, après par budésonide et CS, sans

différence significative entre les 2 traitements, dans l'étude de Sun et al[38]. Ils montraient également une augmentation de l'HDAC2 dans les traitements à J4 et 7.

ii. Bronchique

Bathoorn et al[44] évaluaient l'inflammatoire bronchique, à travers la numération et la PCR de cytokines inflammatoires, des crachats. Ainsi, le pourcentage de PNEo diminuait significativement après budésonide et CS (respectivement -57% et 58%) par rapport au placebo ; sans différence significative entre les 2 traitements actifs. L'HO-1 et le TGF β augmentaient significativement après CS, par rapport au budésonide.

f. Qualité de vie

Gaude et al[37] montraient une amélioration significative du SGRD après traitement par budésonide et CS respectivement (de 89.30% et 83.34%), significativement plus importante après budésonide. Le MMRC diminuait d'un point à J5 dans les 2 traitements.

Le Borg diminuait significativement après budésonide et CS, sans différence significative entre les 2 traitements, dans l'étude Akgun et al[35].

Ställberg et al.[42]objectivaient une amélioration significative du CCQ dans les 2 traitements : budésonide et CS.

g. Durée totale et moyenne d'hospitalisation

Dans l'étude de Maltais⁴⁵, il n'existait pas de différence significative dans la durée moyenne d'hospitalisation selon le traitement. Elle était de 7j, 6j et 8j respectivement dans les groupes budésonide, CS et placebo. Le taux d'hospitalisation à J10 était également significativement similaire respectivement 42%, 35% et 45% dans les groupes budésonide, CS, et placebo.

Les taux de sortie à J10 dans l'étude de Gunen[43], étaient similaires : 54%, 50%, 45%, respectivement dans les groupes budésonide, CS, et placebo. A J15, 10%,

10% et 7%, respectivement des groupes budésonide, CS et placebo étaient sortis, sans différence significative.

Agkun[35] retrouvait une durée moyenne d'hospitalisation de 9.3 ± 4.5 j, sans différence significative, entre le budésonide et le CS.

Pour Ding[39], la durée moyenne d'hospitalisation était de 8.39 ± 3.1 j dans le groupe budésonide et 8.71 ± 3.55 j dans le groupe CS, sans différence significative entre les groupes.

Gaude[37], lui retrouvait un taux de sortie rapide à J5 à 21.7% chez les patients traités par budésonide contre 38.4% chez ceux traités par CS.

h. Effets indésirables

Dans l'étude de Bathoorn[44], on observait une baisse significative de la cortisolémie après CS, par rapport au placebo et au budésonide. La glycémie était similaire dans les groupes budésonide et CS. On ne déplorait pas d'effets indésirables graves dans les 2 groupes.

Dans l'étude de Maltais[40], on comptabilisait 38%, 43% et 40% d'EI, après respectivement budésonide, CS, et placebo, sans différence significative entre les traitements. 8%, 5%, 9% étaient sévères et 3%, 2% et 4% (respectivement budésonide, CS, placebo) entraînaient une prolongation ou une réhospitalisation. 1% des patients traités par budésonide développait une hyperglycémie, 7% de ceux traités par CS, dont 2 sévères. La survenue d'hyperglycémie était significativement plus importante, après traitement par CS.

Ställberg[42] rapportait 18 EI dans le groupe budésonide et 15 dans le groupe CS, sans différence significative entre les 2 groupes.

La survenue d'EI était significativement plus importante, chez les patients traités par CS par rapport à ceux traités par budésonide, 9 contre 5, dans l'étude de Sun[38].

Zhao[36] retrouvait 7 EI dans le groupe budésonide et 16 dans le groupe CS, significativement plus élevé dans le groupe CS.

Akgun[35] rapportait un taux d'EI similaire chez les patients traités par budésonide et CS, sans autre information, hormis la survenue de 4 hyperglycémies et 5 mycoses buccales.

Mirici[34] et Gaude[37] ne rapportaient pas la survenue d'EI durant leur étude.

DISCUSSION

I. Résumé des résultats principaux

Cette revue de littérature abordait l'utilisation de la CSI dans le traitement des EABPCO. 11 études randomisées étaient incluses, comparant la CS à la CSI, et au placebo, chez près de 1 500 patients. Le déroulement des études principalement était hospitalier, hormis 1 étude entièrement réalisée en ambulatoire.

La corticothérapie montrait une amélioration significative de la fonction respiratoire (VEMS% prédit, VEMS/CVF, PO₂, PCO₂) par rapport au placebo. Cet effet était précoce dès J1 en ce qui concerne l'hypoxémie. Il n'y avait pas de différence significative entre la CS et la CSI.

On observait par la même une diminution significative de l'inflammation systémique (CRPus, PCT, TNF α , IL-6) par rapport au placebo. Cette amélioration était significativement comparable entre les traitements actifs. L'éosinophilie bronchique était également significativement diminuée avec les traitements actifs, par rapport au placebo ; sans différence significative entre la CS et la CSI.

La qualité de vie (SGRQ, Börg, CAT, CCQ) était améliorée, après traitement, sans différence significative entre la CS et la CSI.

La durée d'hospitalisation était similaire entre les traitements actifs et le placebo.

La survenue d'EI était significativement la même, après placebo et traitements actifs. Il existait cependant une baisse de la cortisolémie et l'apparition d'hyperglycémie, après traitement par CS.

II. Validité et portée des résultats

Dans la plupart des études, le diagnostic de la BPCO était porté selon des critères validés par les sociétés savantes. Il existait un trouble ventilatoire obstructif partiellement réversible, secondaire à une exposition prolongée à un toxique respiratoire. Ainsi, l'intoxication tabagique et sa durée moyenne étaient indiquées

dans la plupart des études. L'EABPCO était défini comme une aggravation récente des symptômes respiratoires, nécessitant le recours au système de soins.

Les hommes étaient nettement plus nombreux dans les études, ce qui coïncide avec les données actuelles sur l'incidence de la BPCO. Une étude[36], cependant n'incluait que des femmes jeunes en exacerbation, ayant un trouble obstructif partiellement réversible sous-jacent. Cette population ne correspondait pas à la population cible de la BPCO, ce qui laissait penser que le diagnostic de BPCO était porté à tort, s'agissant possiblement d'un syndrome de chevauchement.

L'hétérogénéité des phénotypes de BPCO inclus dans les différentes études, ne permettait donc pas de généralisation.

Les EABPCO étaient pour la plupart sévères, requérant une hospitalisation, seule 1 étude était réalisée en ambulatoire, reflet d'EABPCO modérées. Les patients nécessitant une VM, ou un transfert en soins intensifs étaient également exclus des études, hormis dans 1 étude[41]. La CSI y était associée à un bronchodilatateur non administré dans le groupe CS, rendant la modification de l'obstruction bronchique ininterprétable, seule l'évolution de l'inflammation était analysée dans notre revue. Compte tenu du nombre limité, d'études intéressant aux EABPCO modérées, ces résultats ne pouvaient être extrapolés à des EABPCO de sévérités différentes.

Les études excluaient les participants ayant reçu une CS récente, donc les exacerbateurs fréquents, limitant ainsi l'extrapolation des résultats aux patients dont la fréquence des EABPCO est différente.

Bien que la qualité de vie était globalement meilleure après traitements actifs. Les scores utilisés différaient dans chaque étude, empêchant la comparabilité et l'extrapolation de ces résultats.

III. Qualité des études

La qualité des études incluses était modérée à faible. Le risque de biais global était « élevé » dans 7 études et « faible » dans seulement 2 études. L'analyse en intention de traiter n'était pas respectée et les données manquantes étaient nombreuses dans certaines études.

Le « RoB2 » version mars 2019 était utilisé pour l'évaluation du risque de biais. Cependant, le risque de biais était particulièrement élevé, pouvait suggérer de notre part une mauvaise appropriation de l'outil. Les revues de littérature de Pleasants et al.[45] et de Zhai et al.[46], bien que n'utilisant pas cet outil, retrouvaient des risques de biais plus faibles pour les mêmes critères évalués.

IV. Elaboration de la revue

Les recherches électroniques étaient effectuées, avec 3 importants moteurs de recherche médicale. Ceci ne permettait donc pas d'identifier toutes les études disponibles sur le sujet. Les études étaient sélectionnées, examinées par 2 personnes différentes. Les différends donnaient lieu à des discussions jusqu'à consensus, limitant ainsi une certaine partialité dans la sélection des études. Les données étaient par la suite extraites par l'auteur seul de la revue, selon un formulaire préétabli, permettant l'uniformité des données extraites. Le risque de biais était évalué par 2 personnes, limitant la partialité des jugements.

V. Comparaison à des méta-analyses

Zhai et al.[46] comparaient l'efficacité de la CS à celle de la CSI dans les EABPCO. Ils retrouvaient une augmentation du VEMS%, sans différence significative entre la CS et CSI, la différence moyenne pondérée est -1.84% (IC : 95% -1.60 à 5.28), sans hétérogénéité significative. La PO₂ augmentait sans différence significative après traitement dans les 2 groupes dans le modèle effet-fixe, sans hétérogénéité et la PCO₂ diminuait dans les 2 groupes sans différence significative, sans hétérogénéité.

Pleasants et al.[45] comparaient également l'efficacité et la sureté de la CSI, à la CS, chez les sujets expérimentant une EABPCO. Ils ne retrouvaient pas de différence significative entre la CSI et la CS dans l'amélioration du VEMS (différence moyenne = 0.05, IC 95% -0.01 à 0.12, P =0.08), avec une hétérogénéité modérée ($I^2 = 57\%$). En utilisant, le modèle d'effets fixes, la CSI avait une meilleure efficacité (différence

moyenne = 0.06 IC 95% 0.03 à 0.10 $p < 0.10$). Concernant l'amélioration de la PO₂, la différence moyenne était de -1.46 (IC 95% -2.75 à -0.16), significative en faveur de la CS, avec une faible hétérogénéité $I^2 = 0\%$, en faveur des CS. Il n'y avait pas de modification significative de la PCO₂ entre la CS et CSI (différence moyenne = -1.14, IC 95% -2.56 à 0.27) avec une hétérogénéité modérée $I^2 = 44\%$. En utilisant, le modèle d'effets fixes les CS, les CS montraient une meilleure efficacité avec une différence moyenne de -1.24 (IC95% -2.05 à -0.43, $P = 0.003$).

Ces études montraient que les fortes doses de budésonide amélioraient le VEMS, de façon similaire au CS. Concernant les anomalies gazeuses, l'efficacité du budésonide était plus modérée. Zhai et al.[46] montraient une amélioration de tous les paramètres gazométriques sans différence significative entre la CS et CSI. Pleasants et al. retrouvaient selon l'analyse utilisée une meilleure efficacité de la CS par rapport à la CSI.

Ces résultats confortent, ceux de notre revue, où les études pour la plupart, montraient une augmentation significative du VEMS, après traitement par budésonide, comparable à la CS. La PO₂ était également augmentée après traitement par CSI, cependant Ding et al.[39] montraient que cette amélioration était significativement plus importante après CS. La diminution PCO₂ était également significativement plus importante, après CS dans les études Gunen et al.[43] et de Maltais et al.[40].

CONCLUSION

Les CSI ont une forte activité anti-inflammatoire locale et un faible passage systémique. Ce moindre passage systémique diminue ainsi les effets dose-cumulée rapportés à la CS. Les premiers effets anti-inflammatoires des CSI surviennent après quelques heures après administration contre environ 24h dans les CS[47]. Cette revue de littérature semble montrer un effet salutaire de la CSI quasiment similaire à celle de la CS dans les EABPCO, sans augmentation des EI avec même une tendance à la diminution notamment en ce qui concerne l'hyperglycémie et l'insuffisance surrénalienne. La qualité moindre des études incluses poussent tout de même à la prudence. Les CSI pourraient être tout de même une alternative intéressante à la CS dans le traitement des EABPCO. Pour conforter, il serait nécessaire de réaliser de nouvelles larges études.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « Global initiative for obstructive lung disease - Global strategy of diagnosis, management, prevention of Chronic obstructive pulmonary disease - Report 2019 ». .
- [2] J. K. Stoller et L. S. Aboussouan, « A Review of α_1 -Antitrypsin Deficiency », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 185, n° 3, p. 246-259, févr. 2012.
- [3] G. Jébrak, « Bronchopneumopathie chronique obstructive », *EMC - Traité de médecine AKOS*, vol. 3, n° 3, p. 1-12, janv. 2008.
- [4] L. Jayes *et al.*, « SmokeHaz », *Chest*, vol. 150, n° 1, p. 164-179, juill. 2016.
- [5] B. A. Forey, A. J. Thornton, et P. N. Lee, « Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema », *BMC Pulm Med*, vol. 11, n° 1, p. 36, déc. 2011.
- [6] C. Laurendeau, C. Chouaid, N. Roche, P. Terrioux, J. Gourmelen, et B. Detournay, « Prise en charge et coûts de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France en 2011 », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 32, n° 7, p. 682-691, sept. 2015.
- [7] A. Quach *et al.*, « Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013 », *Respiratory Medicine*, vol. 109, n° 12, p. 1553-1561, déc. 2015.
- [8] World Health Organization, *WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking, 2015*. 2015.
- [9] C. D. Mathers et D. Loncar, « Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 », *PLoS Med*, vol. 3, n° 11, p. e442, nov. 2006.
- [10] C. Fuhrman et M.-C. Delmas, « Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 27, n° 2, p. 160-168, févr. 2010.
- [11] C. Raherison-Semjen *et al.*, « Profils de comorbidités et sévérité de la BPCO : données de la cohorte PALOMB », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 34, p. A4-A5, janv. 2017.
- [12] G. Brinchault *et al.*, « Les comorbidités dans la BPCO », *Revue de Pneumologie Clinique*, vol. 71, n° 6, p. 342-349, déc. 2015.
- [13] A. G. N. Agustí, A. Noguera, J. Sauleda, E. Sala, J. Pons, et X. Busquets, « Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease », *Eur Respir J*, vol. 21, n° 2, p. 347-360, févr. 2003.
- [14] « Organisation mondiale de la santé - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).pdf ». OMS.
- [15] B. Oujidi, Y. Berrabah, N. Bendimerad, et S. Benilha, « Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la BPCO », *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 33, p. A199-A200, janv. 2016.
- [16] C. Solem, S. Sun, L. Sudharshan, C. Macahilig, M. Katyal, et X. Gao, « Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease », *COPD*, p. 641, déc. 2013.
- [17] J. A. Wedzicha et G. C. Donaldson, « Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *RESPIRATORY CARE*, vol. 48, n° 12, p. 12, 2003.

- [18] R. Kessler *et al.*, « Patient Understanding, Detection, and Experience of COPD Exacerbations », *Chest*, vol. 130, n° 1, p. 133-142, juill. 2006.
- [19] « Nishimura et al. - 2009 - Effect of exacerbations on health status in subjec.pdf ». .
- [20] N. R. Anthonisen et G. K. M. Harding, « Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Annals of Internal Medicine*, vol. 106, n° 2, p. 9, 1987.
- [21] R. Rodriguez-Roisin, « Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations », *Chest*, vol. 117, n° 5, p. 398S-401S, mai 2000.
- [22] E. Sapey, « COPD exacerbations {middle dot} 2: Aetiology », *Thorax*, vol. 61, n° 3, p. 250-258, mars 2006.
- [23] N. Roche, M. Zureik, D. Soussan, F. Neukirch, D. Perrotin, et the Urgence BPCO (COPD Emergency) Scientific Committee and investigators, « Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department », *European Respiratory Journal*, vol. 32, n° 4, p. 953-961, mai 2008.
- [24] J. R. Maurer, « Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers », *Yearbook of Pulmonary Disease*, vol. 2012, p. 42-43, janv. 2012.
- [25] J. A. Falk, O. A. Minai, et Z. Mosenifar, « Inhaled and Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 5, n° 4, p. 506-512, mai 2008.
- [26] G. Gaude et S. Nadagouda, « Nebulized corticosteroids in the management of acute exacerbation of COPD », *Lung India*, vol. 27, n° 4, p. 230, 2010.
- [27] J. A. Walters, D. J. Tan, C. J. White, P. G. Gibson, R. Wood-Baker, et E. H. Walters, « Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, sept. 2014.
- [28] J. A. Wedzicha, « Oral corticosteroids for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease », p. 5.
- [29] M. Decramer, L. M. Lacquet, R. Fagard, et P. Rogiers, « Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 150, n° 1, p. 11-16, juill. 1994.
- [30] N. J. M. Cano *et al.*, « C-Reactive Protein and Body Mass Index Predict Outcome in End-Stage Respiratory Failure », *Chest*, vol. 126, n° 2, p. 540-546, août 2004.
- [31] N. J. Cano *et al.*, « Survival of patients with chronic respiratory failure on long-term oxygen therapy and or non-invasive ventilation at home », *Clinical Nutrition*, vol. 34, n° 4, p. 739-744, août 2015.
- [32] E. Matthews, P. Curtis, B. McLain, L. Morris, et M. Turbitt, « Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma », *Acta Paediatrica*, vol. 88, n° 8, p. 841-843, janv. 2007.
- [33] Devidayal, S. Singhi, L. Kumar, et M. Jayshree, « Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma », *Acta Paediatrica*, vol. 88, n° 8, p. 835-840, janv. 2007.
- [34] A. Mirici, M. Meral, et M. Akgun, « Comparison of the Efficacy of Nebulised Budesonide with Parenteral Corticosteroids in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease »:, *Clinical Drug Investigation*, vol. 23, n° 1, p. 55-62, 2003.

- [35] M. Akgun, « Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: A randomized control trial », *Med Sci Monit*, vol. 20, p. 513-520, 2014.
- [36] Y. Zhao *et al.*, « Comparison of efficiency of inhaled and intravenous corticosteroid on pregnant women with COPD and the effects on the expression of PCT and hs-CRP », *Exp Ther Med*, mars 2018.
- [37] G. Gaude S et S. Nemagouda, « CLINICAL EVALUATION OF NEBULISED BUDESONIDE IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE– A RANDOMISED STUDY », *jemds*, vol. 6, n° 92, p. 6561-6565, déc. 2017.
- [38] X. Sun *et al.*, « Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOPD », *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 31, p. 111-116, avr. 2015.
- [39] Z. Ding *et al.*, « A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease », *Respiratory Medicine*, vol. 121, p. 39-47, déc. 2016.
- [40] F. Maltais *et al.*, « Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial », *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 165, n° 5, p. 698-703, mars 2002.
- [41] D. H. JIANG, X. WANG, L.-S. LIU, D.-D. JI, et N. ZHANG, « Ipratropium bromide and budesonide suspension liquid in treatment of AECOPD », *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, p. 6.
- [42] B. Stållberg, O. Selroos, C. Vogelmeier, E. Andersson, T. Ekström, et K. Larsson, « Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study », *Respir Res*, vol. 10, n° 1, p. 11, déc. 2009.
- [43] H. Gunen, S. S. Hacievliyagil, O. Yetkin, G. Gulbas, L. C. Mutlu, et E. In, « The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD », *European Respiratory Journal*, vol. 29, n° 4, p. 660-667, janv. 2007.
- [44] E. Bathoorn *et al.*, « Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations », *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 5, n° 5, p. 282-290, janv. 2008.
- [45] R. A. Pleasants *et al.*, « Nebulized Corticosteroids in the Treatment of COPD Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective », *Respir Care*, vol. 63, n° 10, p. 1302-1310, oct. 2018.
- [46] Y. Zhai, H. Zhang, T. Sun, M. Ye, H. Liu, et R. Zheng, « Comparative Efficacies of Inhaled Corticosteroids and Systemic Corticosteroids in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, vol. 30, n° 5, p. 289-298, oct. 2017.
- [47] J. Belda *et al.*, « Anti-inflammatory effects of high-dose inhaled fluticasone versus oral prednisone in asthma exacerbations », *European Respiratory Journal*, vol. 30, n° 6, p. 1143-1149, août 2007.

Annexe 1 : caractéristiques des études

Akgun et al. 2014

Two different dosages of nebulized steroid versus parenteral steroid in the management of COPD exacerbations: A randomized control trial

Méthodes	Design	Randomisée, parallèle
	Lieu	Department of Pulmonary Disease, University d'Atatruk, School medicine, Erzurum, Turquie
	Durée	
Participants	Nombre sélectionné	100
	Interventions avant randomisation	Non
	Nombre d'exclus avant randomisation	14 : - Critères d'inclusion non remplis - Refus de participer
	Nombre randomisé	86 - Méthylprednisolone (MTP) : 33, Budésonide 4mg (BUD4) : 27, Budésonide 8mg (BUD8) : 26
	Nombre analysé	86
	Nombre ayant fini	77
	Age	- MTP : 66.6 ans - BUD4: 66.7 ans - BUD8: 69.6 ans
	Sexe (F/H)	- MTP : 9/24, BUD4 : 2/25, BUD8 : 4/22
	Tabagisme	- MTP : 51.3 PA , BUD4 : 47.0 PA, BUD8 : 56.1
	VEMS post-bronchodilatation	- MTP : 39.4%, BUD4 : 41.0%, BUD8 : 49%
	PO2	- MTP : 43.8mmHg, BUD4 : 44.5 mmHg, BUD8 : 46.0 mmHg
	PCO2	- MTP : 44.6 mmHg, BUD4 : 42.8 mmHg, BUD8 : 40.9 mmHg
	BPCO	Selon les critères GOLD
	Diagnostic EABPCO	Événement aigu défini par une aggravation des symptômes respiratoires outre que ceux dus aux variations quotidiennes et nécessitant un changement de thérapeutique - Modérée : insuffisance respiratoire avec hypoxémie légère (PO_2 : 60-80mmHg), sans hypercapnie ($PCO_2 < 45$ mmHg), ou acidose - Sévère : insuffisance respiratoire avec hypoxémie modérée (PO_2 : 40-60mmHg), sans hypercapnie ($PCO_2 < 45$ mmHg) - Très sévère : insuffisance respiratoire avec hypercapnie ou acidose ($PCO_2 > 45$ mmHg ou $pH < 7.35$)
	Critères d'éligibilité	Hospitalisation pour EABPCO
Critères d'inclusion	- EABPCO modérée à sévère - Age ≥ 40 ans - Tabagisme ≥ 10 PA	
Critères d'exclusion	- Asthme, rhinite allergique, atopie - Maladie systémique : diabète, HTA - Exposition à une corticothérapie systémique le mois précédant - Utilisation antérieure ≥ 1 500 μ g/j d'équivalent béclométhasone - Critères d'admission en soins intensifs : $pH < 7.3$ et/ou $PaCO_2 > 70$ mmHg et/ou $PaO_2 < 50$ mmHg - Causes spécifiques d'exacerbations : pneumopathie	

		infectieuse, pneumothorax, insuffisance cardiaque
Intervention	Expérimentation	- Budésonide nébulisé 2mg 2/j - Budésonide nébulisé 4mg 2/j
	Contrôle	- Méthylprednisolone 40mg 1/j IV
	Durée de traitement	Jusqu'à sortie d'hospitalisation
	Co-interventions	- Salbutamol (3.01mg) + Ipratropium (0.5mg) toutes les 6h - Aminophylline (0.5mg/kg/h) IV - Oxygénothérapie pour une saturation > 90%
	Effets indésirables	Evénement médical : - Rapporté au médecin en charge - Nécessitant l'arrêt de l'étude : MTP : 2 ; BUD4 : 6 ; BUD8 : 1 - Changement de thérapeutique : MTP : 1 ; BUD4 : 4 ; BUD8 : 1 - Aggravation (VNI) : MTP : 1 ; BUD4 : 1 ; BUD8 : 0 - Prolongation de l'hospitalisation - 4 hyperglycémies - 5 mycoses - Pas de différence significative dans la survenue d'effets secondaires (p=0.57)
Critères mesurés à J1, 2, sortie	Principal	Modification du gaz du sang (mesure à H0, H24 et H48)
	Secondaires	- Modification du VEMS - Modification de la dyspnée (score de Borg) - Durée d'hospitalisation - Survenue d'effets secondaires
Conclusion	Financement	Aucun
	Conflit d'intérêt	Aucun

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Séquence de randomisation informatique	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Pas d'information sur la méthode d'assignation à un groupe	Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	VEMS% (facteur pronostique) significativement plus élevé dans le groupe BUD8 48%, BUD4 41%, MTP 39.4%	Oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Pas d'utilisation de placebo, voie d'administration différente entre les 3 interventions	Probablement oui
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Probablement oui
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?	Retraits secondaires aux EI et échec thérapeutique donc compatible avec le protocole	Probablement non
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Analyse en intention de traiter, analyse des patients ayant reçu au moins une fois l'intervention	Oui
2.7 If N/PN/NI to 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?		
Risque de biais		Faible

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Données manquantes pour environ 10% des patients	Non
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?	Analyse prévue pour un échantillon de 22 dans chaque groupe, avec une puissance de 80% Patients ayant fini : 31 PRED, BUD4 22, BUD8 25	Probablement oui
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie, tests automatisés Efficacité clinique - échelle de Borg, standardisée Durée d'hospitalisation	Probablement non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 3 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Echelle de Borg : patient évaluateur, et pas d'insu Autres résultats : médecin, évaluateur, critères d'évaluation objectifs	Probablement oui
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Echelle de Borg aggravation de l'état respiratoire dans les EABPCO, tropisme pulmonaire du traitement, pouvant influencer le ressenti du patient	Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Elevé
-----------------	--------------

Anti-Inflammatory Effects of Combined Budesonide/Formoterol in COPD Exacerbations

Méthodes	Design	Randomisée, insu, double placebo
	Lieu	Ambulatoire Dirigée par le Department of Pulmonology, University Medical Center Gronongen, Netherlands
	Durée	150j Période de rodage : 60j Période de suivi : 90j
Participants	Nombre sélectionné	114
	Interventions avant randomisation	- Arrêt des CSI si utilisation au début de période de rodage (1 ^{ère} visite) - Arrêt des β 2mimétiques en fin de période de rodage (2 ^{ème} visite) - Apprentissage des techniques d'inhalation
	Nombre d'exclus avant randomisation	69 - 26 : pas d'EABPCO, 13 : EI, 30 : autres raisons
	Nombre randomisé	45 - Budésonide/formotérol (BUF) : 15, Prednisolone (PRED) : 15, Placebo (PLAC) : 15
	Nombre d'exclus après randomisation	2 : - BUF : 1 échec thérapeutique, PLAC : 1 échec thérapeutique
	Nombre ayant fini	43
	Age	Moyen : 61.4 (BUF) ; 64.8 (PRED) ; 64.6 (PLAC)
	Sexe	Homme : 10 (BUF) ; 13 (PRED) ; 14 (PLAC) Femme : 5 (BUF) ; 2 (PRED) ; 1 (PLAC)
	Diagnostic BPCO	Selon DAVIES
	Définition EABPCO	Majoration de l'essoufflement et ≥ 2 symptômes $\geq 24h$: - Majoration de l'intensité ou de la fréquence de la toux - Majoration du volume ou de la purulence des crachats - Sibilance
	VEMS%pred	- BUF : 63.5%(13.0), PRED : 60.2%(14.4), PLAC : 57.4%(12.7)
	VEMS/CVF	- BUF : 41%(11), PRED : 38% (10.5), PLAC : 38% (8.5)
	Critères d'éligibilité	- Diagnostic de BPCO - Age > 40 ans - VEMS < 85%, post-BD > 0.71 - VEMS/CV < 88% (homme), < 89% (femme)
	Critères d'inclusion	EABPCO dans la cohorte recrutée : - VEMS post BD < 70% et PaO ₂ > 8.0kPa = 60mmHg
	Critères d'exclusion	- Utilisation de corticoïdes oraux, bétabloquant, anticholinergique de longue durée d'action ; oxygénothérapie - asthme diagnostiquée ou supposée.
Intervention	Expérimentation	- 2 inhalations : Budésonide 160 μ g + formotérol 4.5 μ g 4/j et placebo (PO) - Prednisolone 30mg/j et placebo inhalé
	Contrôle	- Placebo PO et inhalé
	Durée de traitement	14j
	Co-interventions	- Doxycycline 100mg 1/j - Ipratropium si besoin - Terbutaline si besoin
Critères mesurés	Primaire	Modification du %éosinophilie des crachats (J14/J1)

à S2	Secondaires	Réduction de l'inflammation : - PCR des cytokines inflammatoires des crachats Evolution de la fonction pulmonaire : - Spirométrie Evolution clinique : - Symptômes matinée et soirée : toux, essoufflement, crachat - qualité de vie : Clinical COPD Questionnaire Clinical Respiratory Questionnaire
	Effets indésirables	0 EI grave durant la période d'étude 1 kyste du sinus maxillaire opéré dans la période de suivi
	Financement	AstraZeneca
Conclusion	Remarques	Co-intervention importante : formotérol, absente dans le groupe PRED, donc comparabilité possible uniquement sur l'inflammation Impossible sur l'obstruction bronchique, la clinique, la qualité de vie, les échecs thérapeutique

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Randomisation par minimisation selon l'éosinophilie des crachats, le VEMS, le tabagisme actif ou pas, l'utilisation de CSI, et de N-acétyl-cystéine	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?		Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristique initiales des 3 groupes similaires	Non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Insu des patients, et double placebo	Non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?	Patients administrateurs du traitement, Etude réalisée en ambulatoire	Non
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?		
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	2 retraits pour échec thérapeutique, pas d'information sur l'éventuelle inclusion dans l'analyse	Pas d'information
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?	Moins de 5% d'exclus	Probablement non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Etude terminée par 43 patients, soit plus 95% des participants	Probablement oui
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?		
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PI 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Inflammation - biologies : tests automatisés Sûreté - effets indésirables	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 3 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Critères d'évaluation objectifs	Non
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit le résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini, finalisé avant que des données sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Mesures effectuées à différents moments, dont certains non rapportés	Oui
5.3 ... des analyses multiples des données?	Plan d'analyse respecté	Non
Risque de biais		Elevé

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Elevé
-----------------	--------------

A randomized, controlled multicentric study in inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (manuscript)

Méthodes	Design	Randomisée, parallèle, simple aveugle
	Lieu	Multicentrique, hôpitaux
	Durée	Mars 2012 – avril 2015
Participants	Nombre sélectionné	471 : - Groupe Budésonide (BUD) :233 - Groupe Méthylprednisolone (MTP) : 238
	Interventions avant randomisation	Aucune
	Nombre d'exclus avant randomisation	Aucun
	Nombre randomisé	471
	Nombre analysé	410 - BUD : 220 - MTP : 190
	Nombre exclus de l'analyse	- 42 : abandons - 17 : perdus de vue - 28 : manques de données importantes
	Age	- BUD : 73.49 - MTP : 73.18
	Sexe (H/F)	- BUD : 178/42 - MTP : 154/36
	Tabagisme	- BUD : 33 PA - MTP : 33 PA
	VEMS	- BUD (n=49) : 1.77l - MTP (n=54) : 1.69l
	VEMS/CVF	- BUD (n=49) : 52.52% - MTP (n=54) : 50.53%
	Gaz du sang	- BUD : pH 7.38, PCO ₂ 49.45mmHg, PO ₂ 72.06mmHg - MTP : pH 7.37, PCO ₂ 48.80mmHg, PO ₂ 72.78mmHg
	Utilisation antérieure de CSI	- BUD : 13.9% - MTP : 12.3%
	Diagnostic de BPCO	- Présentation typique : exposition à des facteurs de risque, clinique, examen complémentaire - Symptômes majeurs de BPCO : toux chronique, expectoration, ± dyspnée - TVO partiellement réversible après bronchodilatation : VEMS/CVF < 70%
	Diagnostic EABPCO	- Antécédent de BPCO - Clinique inhabituelle et continue, nécessitant une modification du traitement habituel - Majoration de la toux, de la dyspnée, des expectorations et de la sibilance - Modification récente des crachats ± aggravation des signes d'inflammatoire (infection, fièvre)
	Critères d'éligibilité	Hospitalisation pour EABPCO
	Critères d'inclusion	- 60 – 80 ans - Critères diagnostiques de BPCO - Diagnostic de BPCO posé sur présentation clinique et paraclinique complète - EABPCO

	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pathologie sévère nécessitant une ventilation invasive - Antécédent récent (<1 mois) d'EABPCO ou utilisation de corticothérapie systémique - Diabète, pathologies cardiaques, cérébrales, rénales, hépatiques, nécessitant une hospitalisation - Antécédent de pneumothorax, embolie pulmonaire, pneumopathie infectieuse, ou autre maladie respiratoire - Inclusion au préalable à cette étude <p>Pas d'exclusion des patients bénéficiant de CSI dans leurs traitements habituels</p>
Intervention 1	Expérimentation	- BUD inhalé 2mg 3/j
	Contrôle	- MTP IV 40mg 1/j
	Durée de traitement	Jusqu'à sortie d'hospitalisation
	Co-interventions	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiothérapie PO ou IV - Bronchodilatateur - Mucolytique - Oxygénothérapie pour une SO2 > 90%
	Changement de groupes	Non déclaré
	Effets secondaires	<p>Hyperglycémie : glycémie à jeun >7.1mmol/l</p> <ul style="list-style-type: none"> - BUD : 10 - MTP : 32 <p>Hypoglycémie : glycémie à jeun <2.8mmol/l</p> <ul style="list-style-type: none"> - BUD : 0 - MTP : 4
Critères de jugement	Principal	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - clinique et qualité de vie : CAT score - biologie : gaz du sang, biochimie, - fonction pulmonaire : VEMS, VEMS/CVF - durée d'hospitalisation - rechute - Effets indésirables
Conclusion	Remarques	<p>Etude multicentrique</p> <p>Données manquantes nombreuses</p> <p>Données analysées très faibles</p>
	Financement	Provincial Key Scientific and Technological Projects Of Anhui Province
	Conflit d'intérêt	Aucun

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Randomisation informatique, par table	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Pas d'information sur la méthode d'assignation à un groupe	Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristiques initiales des groupes similaires	Probablement non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Utilisation de placebo, et insu des participants	Probablement non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Pas d'information
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?	-	Probablement non
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Exclusion de patients post-randomisation	Non
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?	Exclusion de nombreux patients dans les analyses	Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Très nombreuses données manquantes, jusqu'à 80% pour certains domaines	Non
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?	Utilisation dans l'analyse des dernières données disponibles « last-observation-carried-forward » Pas de données détaillées sur les motivations des abandons Absence des données spirométriques du fait, de la gravité de l'état clinique	Probablement non
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?	Proportion des données manquantes différentes dans les 2 groupes	Probablement oui
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie, tests automatisés Qualité de vie - score standardisé Biochimie - prélèvement sanguin, test automatisés Durée d'hospitalisation	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 2 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Qualité de vie : patient évaluateur, mais insu de l'intervention Autres critères : médecin, évaluateurs, critères d'évaluation objectifs	Probablement non
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Non rapport de toutes les mesures, mesures effectuées à J1, 2, J7 et sortie, rapport uniquement de la mesure à J7	Probablement oui
5.3 ... des analyses multiples des données?	Non rapport de toutes les analyses effectuées	Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Elevé
-----------------	--------------

Clinical evaluation of Nebulised Budesonide in acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – A Randomised study

Méthodes	Design	Randomisée, parallèle
	Lieu	Department of Pulmonary Disease, KLES Dr. Prabhakar Kore Hospital and Medical Research, Belgaum, Inde
	Durée	1 an
Participants	Nombre sélectionné	130 ratio 1 :1
	Interventions avant randomisation	0
	Nombre d'exclus avant randomisation	0
	Nombre randomisé	130
	Nombre analysé	125 (côntrole) CTL 62 ; (experimental) EXP 63
	Nombre de retrait	5 : intensification du traitement
	Age moyen	- CTL : 62.4±11.31 ans, EXP : 64.2±9.11 ans
	Sexe	Homme 3 :1
	Tabagisme	- CTL : 10.40±4.80 PA, EXP : 8.6±4.5 PA
	Evolutivité de la BPCO	- CTL : 6.60±4.80 ans, EXP : 6.90±3.30 ans
	VEMS	- CTL : 0.51 ± 0.14 l, EXP : 0.45 ± 0.11 l
	Diagnostic EABPCO	Modification de l'état de base de la dyspnée, de la toux et/ou des crachats au-delà des variations quotidiennes, justifiant une modification du traitement habituel
	Critères d'inclusion	EABPCO
	Critères d'exclusion	- Asthme, rhinite allergique et atopie - Causes spécifique d'exacerbation telles que pneumopathie infectieuse, pneumothorax, insuffisance cardiaque - Risque imminent d'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique ou admission direct en soins intensifs
Intervention 1	Expérimentation	Budésonide nébulisé 2mg toutes les 6h
	Contrôle	Hydrocortisone 200g IV 3/j – Prednisolone 40mg/j
	Durée de traitement	Toute la durée de l'hospitalisation
	Co-interventions	- Salbutamol 2.5mg + bromure d'ipratropium 500µg nébulisés toutes les 6h - Oxygénothérapie - Antibiothérapie IV - Théophylline - Thérapie de soutien
	Changement de groupes	Non déclaré
	Effets indésirables	Événement survenu et rapporté par le patient au cours de l'étude, de l'entrée au 10 ^{ème} jour où à la sortie d'hospitalisation.
	Effets indésirables graves	Evénements menaçant le pronostic vital et nécessitant une prolongation de l'hospitalisation
	Effets indésirables	Non analysés
Critères de jugement 1	Principal	Modification spirométriques post bronchodilatation à J1, 3, 5 - VEMS, CVF, VEMS/CVF, DEP
	Secondaires	Modification de la dyspnée - scores MMRC à J1, 3, 5 et SGRG à J1, J5 Modification de la saturation

Intervention 2	Expérimentation	Suivi pendant 1 mois à la sortie : Association salbutamol et ipratropium (4/j) + β 2 mimétique de longue durée d'action et CSI + MTP 16mg/j
Critère de jugement 2	Principal	Rechute
Conclusion	Financement	Non déclaré
	Conflit d'intérêt	Non déclaré

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Randomisation par tirage au sort	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Pas d'information sur la méthode d'assignation à un groupe	Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristiques des groupes similaires, hormis le tabagisme supérieur dans le groupe CTL $p=0.019$, mais dans le même ordre de grandeur $< 20PA$, autres facteurs pronostiques similaires	Probablement non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Pas d'utilisation de placebo, voies d'administration différentes entre les 2 interventions	Probablement oui
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Probablement oui
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?	5 arrêts d'intervention, dus à une détérioration clinique	Probablement non
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Non analyse de patients exclus post-randomisation,	Non
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?	Moins de 5% d'exclus, donc impact sur le résultat minime	Non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Données disponible pour plus de 95% des patients	Oui
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?		
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Critères : Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie, tests automatisés Qualité de vie - scores standardisés Durée d'hospitalisation	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 2 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs des résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?	Pas d'insu Gazométrie et spirométrie : médecin, évaluateur sur des critères objectifs Qualité de vie : patient, évaluateur sur des critères subjectifs	Probablement oui
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		Probablement oui
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Qualité de vie : tropisme pulmonaire de la nébulisation, pouvant influencer le ressenti du patient	Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Analyse prévue : test de Student apparié, comparaison entre les valeurs initiales, valeurs intermédiaires et finales dans les différents groupes non rapportés	Probablement oui
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais

Elevé

The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD

Methods	Design	Randomisée, parallèle, insu simple, Etude en 2 phases, 1 ^{er} : évaluation au cours d'une hospitalisation, 2 ^{nde} : suivi un mois après sortie
	Lieu	Turgut Ozal Research Centre of Inonu University (Malatya, Turkey)
	Durée	1 mois après hospitalisation
Participants	Nombre sélectionné	159, répartis en 3 groupes (53)
	Nombre d'exclus avant randomisation	0
	Nombre randomisé	159
	Nombre ayant fini	121 : - budésonide (BUD) : 39, prednisolone (PRED) : 40, placebo (PLAC) : 42
	Nombre de retraits	- Incapacité de réaliser 2 examens spirométriques consécutifs (10) - non-compliance au traitement (8) - effets indésirables (6) - échec thérapeutique ou admission en soins intensifs (5) - retrait du consentement (5) - sortie d'hospitalisation précoce (4) nombre de retrait similaire dans les 3 groupes (26% PLAC, 24% PRED, 21% BUD)
	Perdu de vue à 1 mois (suivi à domicile)	PLAC : 4, PRED : 3, BUD : 4
	Décès à 1 mois (suivi à domicile)	PLAC : 1, PRED : 1, BUD : 0
	Age	PLAC : 63.5±10.1 ans, PRED : 64.9±7.1 ans, BUD : 63.9±9.7 ans
	Sexe	Homme : 35 PLAC ; 33 PRED; 35 BUD Femme : 4 PLAC ; 7 PRED ; 7 BUD
	Tabagisme	PLAC : 44.7±19.5 PA, PRED : 43.4±21.4 PA, BUD : 46.9±PA
	Diagnostic BPCO	Critères de l'American Thoracic Society
	Sévérité BPCO VEMS/CVF	PLAC : 46.8 15.9, PRED : 48.4 13.4, BUD : 48.2 13.2
	VEMS	PLAC : 36.7±11.9%, PRED : 35.3±11.7%, BUD : 39.6±12.9%
	PO2	PLAC : 52.4±11.1mmHg, PRED : 49.1±12.6mmHg, BUD : 50.1±14.8mmHg
	PCO2	PLAC : 47.4±16.7mmHg, PRED : 51.4±10.3mmHg, BUD : 46.8±12.7mmHg
	Diagnostic EABPCO	Aggravation ≥ 2 symptômes : toux, purulence des crachats, dyspnée
	Critères d'éligibilité	Hospitalisation pour EABPCO : - Aggravation sévère des symptômes ; cyanose et œdèmes périphériques ; - confusion ; troubles de la conscience ; coma - utilisation des muscles respiratoires accessoires - échec du traitement initial ; impossibilité d'un traitement au domicile - acidose ; persistance ou aggravation de l'hypoxémie et/ou sévérité ou aggravation de l'hypercapnie

		- apparition d'une arythmie
	Critères d'inclusion	- EABPCO de type II
	Critères d'exclusion	- Pneumopathie infectieuse - embolie pulmonaire - insuffisance cardiaque congestive - pneumothorax - EABPCO III avec risque imminent d'insuffisance respiratoire, nécessitant une VM ou un transfert en soins intensifs - Utilisation de CS - EABPCO le mois précédent
Intervention 1 (durant l'hospitalisation)	Expérimentation	- Budésonide nébulisé 1.500µg 4/j, si hospitalisation ≥ 15j administration discontinuée
	Contrôle	- Prednisolone 40mg IV 1/j, si hospitalisation ≥ 15j administration discontinuée - Placebo (solution salée) IV
	Durée de traitement	Jusqu'à sortie
	Co-interventions	- Salbutamol 2.5mg + bromure d'ipratropium 0.5mg nébulisés - 50ml sérum physiologique IV/24h - Oxygénothérapie - méthylxanthines systémique, - antibiotique (59% PLAC, 63% PRED, 57% BUD ; pas de différence significative) - salbutamol au besoin
	Plan d'administration	- PLAC : salbutamol nébulisé 2.5mg + bromure d'ipratropium 0.5mg 4/j, sérum physiologique 50ml IV le matin - PRED : salbutamol nébulisé 2.5mg + bromure d'ipratropium 0.5mg 4/j, prednisolone IV 40mg le matin - BUD : salbutamol 2.5mg + bromure d'ipratropium 0.5mg 4/j, budésonide nébulisé 1.500 µg 4/j, sérum physiologique 50ml IV le matin
		Si hospitalisation ≥ 15j : administration en discontinu des mêmes traitements
Critères 1	Primaires	Evolution - Données spirométriques - Données gazométriques Hospitalisation - Taux d'hospitalisation à 10j - Taux d'hospitalisation à 15j Mesure à J1, 3, 7, et 10
Intervention 2 (si sortie d'hospitalisation ≥ 10j)	Expérimentation	- PLAC : budésonide 1.500µg 4/j pour une durée totale de 15j (hospitalisation incluse)
	Contrôle	- PRED : méthylprednisolone 32mg 1/j pour une durée totale de 15j (hospitalisation incluse)
	Co-interventions	- Bromure d'ipratropium 20µg + salbutamol 1000µg 2 bouffées 4/j pdt 1 mois - Salbutamol inhalé à la demande
Critères 2	Primaires	- Taux d'exacerbation à 1mois - Taux de réhospitalisation à 1mois
Conclusion	Financement	Non déclaré
	Conflit d'intérêt	Non déclaré

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Pas d'information sur la méthode de randomisation	Pas d'information
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Insu des patients, numérotation identique des solutions nébulisée, préparation des traitements à l'extérieur de la chambre par l'infirmière	Oui
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristiques initiales des groupes similaires $p > 0.05$	Non
Risque de biais		Faible

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Insu des patients	Non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?	Préparation des traitements par l'infirmière à l'extérieur de la chambre	Oui
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?		Non
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Exclusion des patients avec des données manquantes	Oui
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?		
Risque de biais		Faible

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	24% des retraits, après randomisation, avec données indisponibles	Non
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?	Protocole prévu pour environ 20%de retrait	Probablement oui
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie : test automatisé Récidive ou réhospitalisation Sûreté - EI	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 3 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Critères d'évaluation objectifs	Probablement non
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Faible
-----------------	---------------

The effect of ventilator mask atomization inhalation of ipratropium bromide and budesonide suspension liquid in the treatment of COPD in acute exacerbation period on circulating levels of inflammation and prognosis

Méthodes	Design	Parallèle, randomisation simple
	Lieu	Wuxi Second People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, Chine
	Durée	Janvier 2014 – janvier 2016
Participants	Nombre sélectionné	86
	Nombre randomisé	86 ; contrôle (CTL) 43, expérimental (EXP) 43
	Nombre d'exclus	0
	Nombre analysé	86 ; CTL : 43, EXP : 43
	Age	Moyen : 68.6±12.5 ans CTL ; 66.7±13.4 ans EXP
	Sexe F/H	CTL : 18/25 EXP : 20/23
	Diagnostic BPCO	Selon GOLD
	Evolutivité BPCO	CTL : 3-12 ans, moy 8.3±3.4 ans EXP : 2.5-13 ans, moy 8.5±3.6 ans
	Tabagisme actif	CTL : 10 EXP : 8
	Critères d'éligibilité	1 ^{er} diagnostic d'EABPCO nécessitant VNI
	Critères d'inclusion	- critères GOLD - VNI - Consentement éclairé du patient
	Critères d'exclusion	- Cardiopathie, encéphalopathie, hépatopathie, néphropathie sévère ou autres insuffisances organiques - asthme ; emphysème ; insuffisance respiratoire chronique ; cancer pulmonaire - Maladie auto-immune - contre-indication ou intolérance au CTC - Faible observance prévisible - Insuffisance de données cliniques - Utilisation de corticoïdes, broncho-dilatateurs le mois précédent
	Intervention	Expérimentation
Contrôle		Placebo nébulisé (solution saline)
Durée de traitement		1 semaine
Co-interventions		- VNI, en pression positive - Anti-infectieux - Support nutritionnel - Oxygénothérapie - Contrôle de l'environnement intérieur - Drainage bronchique
Critères mesuré à S1	Primaire	Mesure de l'inflammation systémique - TNFα, IL-6, CRP
	Secondaires	Fonction pulmonaire Spirométrie - VEMS ; CVF ; VEMS/CVF ; DEP ; Gaz du sang - PaO2 ; PCO2 ; SO2 Efficacité clinique - excellent, efficace, inefficace - durée totale VNI - durée de traitement
	Effets indésirables	Non déclaré
Conclusion	Remarques	- Etude non désignée pour évaluer l'effet du budésonide

- seul, donc pas administration d'ipratropium dans CTL,
- Impossibilité de déterminer l'effet du budésonide dans l'amélioration de l'obstruction bronchique et secondaire sur les échanges gazeux
 - Pas d'activité anti-inflammatoire de l'ipratropium, donc réduction du syndrome inflammatoire pouvant refléter l'effet du budésonide
 - Mais ipratropium par son action bronchodilatatrice, pouvant potentialiser l'effet du budésonide en permettant un meilleur dépôt bronchique
 - Pas de comparaison avec le traitement de référence
 - VEMS/CVF > 70% après traitement dans le groupe expérimental, patient non porteur d'un TVO permanent ?
 - Pas d'information sur le passif tabagique des patients

Financement	Non déclaré
Conflit d'intérêt	Non

Evaluation du risque

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Randomisation par table	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Pas d'information sur la méthode d'assignation à un groupe	Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation ?	Caractéristiques des groupes similaires	Non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude ?	Utilisation de placebo, donc probable insu des participants	Probablement non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai ?		Pas d'information
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2 : Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental ?		Pas d'information
2.4. Si O/PO à la 2.3 : Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes ?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4 : Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat ?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention ?	Aucune information, quant à l'exclusion, le changement de groupe, les données manquantes des patients randomisés	Pas d'information
2.7 Si N/PN/NI to 2.6 : L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat) ?	Probablement, pas d'exclusion au cours de l'étude, car une analyse de domaines comprenant tous les patients randomisés Mais pas d'information sur les éventuels changements et leurs proportions	Pas d'information
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés ?	Pas d'information sur les éventuelles données manquantes	Pas d'information
3.2 si N/PN ou PI 3.1 : Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes ?	Aucune information sur le suivi	Probablement non
3.3 si N/PN 3.2 : Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur ?		Pas d'information
3.4 si O/PO/PA 3.3 : Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle ?		Pas d'information
Risque de biais		Elevé

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée ?	Evaluation inflammation systémique - prélèvement sanguin, test automatisé	Probablement non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention ?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 2 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2 : Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude ?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3 : L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?	Critères d'évaluation objectifs	Non
4.5 si O/PO/PI to 4.4 : Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue ?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse ?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Elevé
-----------------	--------------

Comparison of Nebulized Budesonide and Oral Prednisolone with Placebo in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Méthodes	Design	Multicentrique, randomisée, parallèle, double aveugle, double placebo
	Lieu	34 centres, Belgique : 3 ; Canada : 11 ; France : 20
	Durée	20 mois
Participants	Nombre sélectionné	687
	Interventions avant randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïde inhalé : BUD 51% ; PRED 60% ; PLAC 58% - Béta2mimétique : BUD 93% ; PRED 97% ; PLAC 85% - Ipratropium : BUD 77% ; PRED 77% ; PLAC 67% - Méthylxanthine : BUD 32% ; PRED 27% ; PLAC 35% - Antibiotiques : BUD 42% ; PRED 40% ; PLAC 39%
	Nombre d'exclus avant randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - 36% utilisation de corticothérapie systémique, le mois précédent - 28% critères incomplets de BPCO ou EABPCO - 22% non accord
	Nombre randomisé	199 71 BUD ; 62 PRED ; 66 PLAC
	Nombre ayant terminé	BUD 51 (72%) ; PRED 52 (84%) ; PLAC 44 (67%)
	Nombre de retrait	<ul style="list-style-type: none"> - 28 durant la période « aiguë » 3j : 12 EI, 9 échec thérapeutique, 4 du fait des critères d'inclusion et d'exclusion, 1 retrait du consentement, 2 nécessitant un traitement hors protocole - 14% BUD (10) ; 11% PRED (7) ; 17% PLAC (11) - 24 durant la période de suivi (sûreté)
	Age	BUD : 69.1±8.7 ans, PRED : 70.4±7.7 ans, PLAC : 70.4±8.9 ans
	Sexe (F/H)	BUD : 14/57 PRED : 10/52 PLAC : 13/53
	Evolutivité du tabagisme	BUD : 55.5 PA, PRED : 56.6 PA, PLAC : 55.9 PA
	Tabagisme actif	BUD : 31 (44%), PRED : 22 (35%), PLAC : 23 (35%)
	Diagnostic BPCO	Selon les critères de l'American Thoracic Society : TVO irréversible (VEMS/CVF < 70%) et VEMS post BD < 70%
	VEMS pré BD	BUD : 0.83±0.34l, PRED : 0.86±0.36l, PLAC : 0.75±0.35l
	VEMS post BD	BUD : 0.94±0.41l, PRED : 0.96±0.44l, PLAC : 0.86±0.41
	Critères d'éligibilité	<ul style="list-style-type: none"> - Consultation aux urgences ou en clinique pour détérioration de l'état respiratoire, nécessitant une hospitalisation, en accord avec le médecin traitant - Histoire récente d'EABPCO (≤14j) défini comme une majoration de l'essoufflement
	Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 50 ans - antécédent de tabagisme ≥ 20PA - accord du médecin d'une hospitalisation pour traitement
	Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Asthme ; rhinite allergique ; atopie - Utilisation d'une corticothérapie systémique dans le mois précédent ou inhalée > 1 500µg/j béclométhasone équivalent - Risque imminent d'insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant une VM ou une admission en soins intensifs (pH<7.3 et/ou PCO2 > 70mmHg et/ou PO2 < 50mmHg malgré une oxygénothérapie) - Causes spécifiques d'EABPCO : pneumopathie

		infectieuse ; insuffisance cardiaque ; pneumothorax
Intervention	Expérimentation	- BUD nébulisé
	Contrôle	- PRED PO - placebo
	Durée de traitement	10j
	Co-interventions	- Terbutaline 5mg nébulisé ou salbutamol 2.5mg + ipratropium 0.5mg, après chaque nébulisation de BUD ou à la demande - Méthylxanthine si prescrit comme TAD avant l'étude - oxygénothérapie pour une SO ₂ > 90% - antibiothérapie : Amoxicilline-Ac Clavulanique ; Ciprofloxacine ; Céfuroxime (83% BUD, 84% PRED, 80% PRED°
	Plan d'administration	- Groupe 1 : BUD nébulisé 2mg ttes les 6h + comprimé de placebo pendant 72h, puis BUD inhalé 2 000µg/j (1 200 matin et 800 soir) + placebo pendant 7j - Groupe 2 : PRED PO 30mg ttes les 12h + placebo nébulisé pendant 72h, puis 40mg PRED + placebo inhalé pendant 7j - Groupe 3 : PLAC nébulisé + PLAC PO pendant 72h, puis PLAC inh + PO pendant 7j
	Changement de groupes	Non déclaré
	Effets indésirables	EI = événement médical rapporté par le patient entre le début et le J10 - BUD 38 (53%) ; PRED 43 (69%) ; PLAC 40 (61%) - Hyperglycémie : BUD 1 (2%) ; PRED 7 (10%) ; 0 EI sévère = décès, événement engageant le pronostic vital ou événement nécessitant une prolongation de l'hospitalisation, une réadmission - BUD 8 (11%) ; PRED 5 (8%) ; PLAC 9 (14%) - Prolongation ou réhospitalisation : 3 (4%) ; 2 (3%) ; 4 (6%)
Critères	Primaire	- Modification du VEMS pré BD et post BD à J3
	Secondaires	- Modification du VEMS pré BD - échelle modifiée de Borg - gaz du sang artériel à J3 - utilisation du traitement de secours - Durée d'hospitalisation - Survenue d'EI
	Indicateur de succès	- Augmentation du VEMS post BD ≥ 0.15l à J3 - Diminution de la PCO ₂ ≥ 5mmHg
	Indicateur d'échec	- Aggravation clinique de la BPCO
Conclusion	Financement	Non déclaré, mais participation d'Astra Zeneca

Liste des abréviations : BUD = budésonide, inh = inhalé, PLAC = placebo, PRED = prednisolone, TAD = traitement à domicile, ttes = toutes

Evaluation du biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Pas d'information sur la méthode de randomisation	Pas d'information
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Double placebo : utilisation de nébuliseurs opaques, apparence identique des traitements PO	Oui
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristiques initiales des patients similaires	Non
Risque de biais		Faible

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Etude en double insu et double placebo	Non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Non
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?		
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Analyse en intention de traiter, analyse des dernières données disponibles en cas de données manquantes	Oui
2.7 If N/PN/NI to 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?		
Risque de biais		Faible

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Données manquantes pour environ 15% des patients randomisés	Non
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?	Analyse des dernières données disponibles, méthode « last-observation-carried forward »	Probablement non
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?	Retraits de l'étude secondaire à l'état de santé des patients : 12 EI, 9 échecs thérapeutiques	Probablement oui
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?	Données manquantes pouvant dépendre de la vraie valeur	Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie, tests automatisés Qualité de vie - échelle de Borg, standardisée Durée d'hospitalisation	Probablement non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 3 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?	Echelle de Borg : patient évaluateur du résultat, Autres évaluateurs inconnus	Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Insu de patient de l'intervention Autres critères d'évaluation objectifs	Probablement non
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Elevé
-----------------	--------------

Comparison of the Efficacy of Nebulised Budesonide with Parenteral Corticosteroids in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Méthodes	Design	Randomisée, double insu, parallèle
	Lieu	Chest Disease Department, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turquie
	Durée	Non déclaré
Participants	Nombre sélectionné	Non déclaré
	Interventions avant randomisation	Aucune
	Nombre d'exclus avant randomisation	0
	Nombre randomisé	44 - Prednisolone (PRED) : 22 - Budésonide (BUD) : 22
	Nombre ayant terminé	40 - PRED : 21, BUD : 19
	Nombre de retrait	- PRED : 1 aggravation, nécessitant une VM - BUD : 1 pneumothorax, 2 demandes de sortie
	Age	- PRED : 64.80 ans, BUD : 63.06 ans
	Sexe (F/H)	- PRED : 5/16, BUD : 6/13
	Gaz du sang	- PRED : pH 7.359 ; PaO ₂ 42.68mmHg ; PaCO ₂ 45.23mmHg - BUD : pH 7.410 ; PaO ₂ 44.65mmHg ; PaCO ₂ 40.08mmHg
	DEP	- PRED : 32.85%, BUD : 34.32%
	BPCO	Selon les critères American Thoracic Society
	Critères d'éligibilité	- Admission aux urgences pour aggravation des symptômes respiratoires, nécessitant une hospitalisation - Suivi déjà en ambulatoire et absence de réversibilité post-bronchodilatation
	Critères d'inclusion	EABPCO modérée à sévère
	Critères d'exclusion	- Asthme, rhinite allergique, atopie - Maladie systémique (diabète, HTA) - Exposition à une corticothérapie systémique le mois précédant - Risque d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une VM
	Intervention	Expérimentation
Contrôle		- PRED IV 40mg/j
Durée de traitement		10j
Co-interventions		- Salbutamol (3.01mg) + Ipratropium (0.5mg) toutes les 6h - Aminophylline (0.5mg/kg/h) IV - Oxygénothérapie pour une saturation > 90% - Antibiothérapie IV ou PO, à l'insu du médecin
Plan d'administration		- PRED 40mg IV 1/j + placebo nébulisé (solution saline) 2/j - Placebo 1/j IV + BUD 4mg 2/j
Changement de groupes		Non déclaré
Effets secondaires		0
Effets secondaires graves		0

Critères de jugement mesure à 30min, 6h, J1, J2, J10	Principal	Efficacité : - Données gazométriques - Obstruction bronchique : DEP
Conclusion	Remarques	Effets similaires du BUD et PRED dans l'obstruction des EABPCO modérées à sévères VEMS meilleur indicateur de l'obstruction, mauvaise corrélation entre DEP et VEMS
	Financement	Aucun
	Conflit d'intérêt	Aucun

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Randomisation informatique, par table	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Assignation par enveloppes scellées, d'apparence neutre	Oui
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristique initiales des 2 groupes similaires ($p>0.05$) pour tous les paramètres	Non
Risque de biais		Faible

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Double insu	Non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Non
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?		
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	4 retraits, pas d'information sur l'éventuelle analyse des données manquantes	Pas d'information
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?	Retrait de plus de 5% des participants	Probablement oui
Risque de biais		Elevé

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Données manquantes pour plus 5% des patients Retrait : de 4 sur 44	Non
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?		Probablement non
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?	Moins de 5% des retraits liés à l'état de santé des participants (2)	Probablement non
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie, DEP et gazométrie, tests automatisés et standardisés Sûreté - effets indésirables	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 2 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?	Evaluateurs externes à l'étude	Non
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Elevé
-----------------	--------------

Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD A double-blind, randomized, non-inferiority, parallel-group, multicenter study

Méthodes	Design	Randomisée, double insu, double-placebo, parallèle, non-infériorité, puis étude ouverte
	Lieu	Multicentrique (29 centres de soins primaires et un hôpital), ambulatoire
	Durée	Septembre 2005 – juillet 2007
Participants	Nombre	Non déclaré
	Interventions avant randomisation	- Ipratropium ± salbutamol pressurisé - Une dose de CS : Prednisolone 30-50mg ou betaméthasone 3-8mg
	Nombre d'exclus avant randomisation	Non déclaré
	Nombre randomisé	113
	Nombre analysé	109 - Budésonide/formotérol (BUF) : 55 - Prednisolone + formotérol (PREF) : 54
	Nombre exclus de l'analyse	4 : non réponse aux critères d'inclusion
	Age	- BUF : 67.2 ans, PREF : 66.7 ans
	Sexe (F)	- BUF : 55%, PREF : 43%
	Tabagisme	- BUF : 33 PA, PREF : 33 PA
	VEMS	- BUF : 45.1%, PREF : 45.0 %
	BPCO (GOLD)	- BUF : I (1) ; IIa (28) ; IIb (26) ; III (0) - PREF : I (1) ; IIa (33) ; IIb (18) ; III (2)
	Évolutivité de la BPCO	- BUF : 8.0ans, PREF : 5.9ans
	Critères d'éligibilité	- Tabagisme actif ou sévère, ≥10PA - Diagnostic de BPCO ≥ 6 mois - BPCO de stade IIa et IIb selon le GOLD
	Critères d'inclusion	La semaine précédente : - Majoration de la dyspnée - Et/ou augmentation de la production de crachats - Et/ou augmentation du volume des crachats - Nécessité d'une CS selon le médecin traitant
	Critères d'exclusion	- EABPCO légère, nécessitant uniquement une antibiothérapie et/ou une majoration des bronchodilatateurs - Oxygénoréquerance, SaO ₂ <92% - Risque d'insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant une hospitalisation - Asthme - VEMS/CVF>0.7 - Exacerbation de BPCO dans les 30j précédant - Utilisation de CSI > 1000µg/j - Utilisation ou nécessité d'un traitement β antagoniste non sélectif
	Intervention 1	Expérimentation
Contrôle		- Prednisolone 30mg 1/j + formotérol 9µg 2/j (PREF)
Durée de traitement		2 semaines
Co-interventions		- Anticholinergique si débuté avant inclusion dans l'étude - Antibiotique si nécessaire
Changement de		Non déclaré

	groupes	
	Effets secondaires	- BUF : 18 chez 15 patients, PREF : 15 chez 14 patients Sans différence significative
	Effets secondaires graves	0
Critères de jugement 1	Principal	Efficacité : - Modification du VEMS initial à S1 et S2, mesuré dans les centres de soins
	Secondaires	Echec du traitement - incrémentation du traitement du fait d'une aggravation jusqu'à S2 Recours à traitement de « secours » : ipratropium 40µg Clinique (dyspnée, toux, oppression thoracique, réveil nocturne) Modification du VEMS à domicile Clinical COPD questionnaire Dosage de la CRP
Intervention 2	Essai en ouvert	- BUF 2/j
	Durée de traitement	- 12 semaines
Critère de jugement 2	Principal	Exacerbations
	secondaire	Dosage de la CRP
Conclusion	Remarques	Dose de formotérol nettement supérieures dans le groupe BUF : 32 vs 17.5 µg, effet bronchodilatateur supérieur donc difficulté d'interprétation de la non-infériorité de BUF dans l'obstruction bronchique.
	Financement	Pas de financement déclaré,
	Conflit d'intérêt	Participation des auteurs à divers travaux pour des laboratoires pharmaceutiques

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Randomisation en bloc selon VEMS	Oui
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Enveloppes scellées	Oui
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Nombre de femmes supérieur dans le groupe BUF, mais autres facteurs pronostiques similaires	Probablement non
Risque de biais		Faible

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Insu des patients	Non
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?	Double insu, double placebo	Non
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?		
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Analyse en ITT, analyse de tous les patients recevant au moins 1 dose de l'intervention Retrait de 2 patients ne répondant pas aux critères d'inclusion	Oui
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?		
Risque de biais		Faible

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Données disponibles pour plus de 95% des patients	Probablement oui
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?		
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie : test automatisé et standardisé Inflammation - biologies : tests automatisés Qualité de vie - scores : standardisés Sûreté - EI	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 3 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?	Fonction pulmonaire, inflammation : médecin évaluateur, Qualité de vie : patient évaluateur, Etude en double insu	Non
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Faible
-----------------	---------------

Compare the efficacy of inhaled budesonide and systemic methylprednisolone on systemic inflammation of AECOP

Méthodes	Design	Parallèle, randomisée
	Lieu	Chine
	Durée	Janvier 2013 – juillet 2013
Participants	Nombre sélectionné	30
	Nombre d'exclus avant randomisation	0
	Nombre randomisé	30 : 15 méthylprednisolone (MTP) ; 15 budésonide (BUD)
	Nombre analysé	30
	Age	- BUD : 62.8±7.3 ans, MTP : 60±8.1 ans
	Sexe (F/H)	BUD : 6/9 (BUD) MTP : 7/8 (BUD)
	Tabagisme actif	- BUD : 11/j, MTP : 10/j
	Tabagisme > 20 ans	- BUD : 15, MTP : 15
	Diagnostic BPCO	Selon GOLD
	VEMS	- BUD : 49.6±8.3%, MTP : 48±8.8%
	VEMS/CVF	- BUD : 53.6±6.5, MTP : 52.8±5.9
	Critères d'éligibilité	Admission pour EABPCO selon les critères GOLD
	Critères d'inclusion	- Age > 50 ans - EABPCO secondaire à une infection bactérienne - Tabagisme ≥ 20PA
	Critères d'exclusion	- Asthme ; mucoviscidose ; panbronchiolite diffuse ; bronchiolite oblitérante ; rhinite allergique ; atonie insuffisance respiratoire aiguë ; acidose - cancer - cardiopathie, hépatopathie, néphropathie, gastro-entéropathie sévères - risque d'admission en soins intensif - utilisation d'une CTC les 4 dernières semaines
	Intervention	Expérimentation
Contrôle		Méthylprednisolone IV 40mg 1/j pdt 3j, puis PO 8mg 2/j
Durée de traitement		
Co-interventions		- Anti-muscarinique de longue durée d'action (LAMA) - bêta-agoniste de longue durée d'action (LABA) - antibiotique
Critères Mesurés à J1, 4, 7	Primaire	Modification de l'inflammation : - TNFα ; IL-8 ; CRPus ; HDAC2
	Secondaires	Fonction pulmonaire Spirométrie : - VEMS ; CVF ; VEMS/CVF Gaz du sang - PO2 ; PCO2
	Changement de groupes	Non déclaré
	Effets secondaires	- BUD : 2 gastralgies ; 2 palpitations ; 1 insomnie - MTP : 4 gastralgies ; 3 hyperglycémies ; 1 palpitations ; 1 insomnie Bonne tolérance des effets indésirables, soulagés avec traitement symptomatique Incidence des effets secondaires moindre dans BUD : 23.8% vs 42.9% MTP p<0.05
	Conclusion	Financement

Conflit d'intérêt

Non déclaré

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Pas d'information sur la méthode de randomisation	Pas d'information
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Pas d'information sur la méthode d'assignation	Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristiques initiales des patients similaires $p > 0.05$	Non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Pas d'utilisation de placebo, voie d'administration différente entre les 2 interventions	Oui
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Oui
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?	Fin de l'étude par tous les patients Co-interventions hors protocole, en vue de traiter les effets secondaires des interventions	Probablement non
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Analyse en intention de traiter, pas d'exclusion, analyse de tous les données	Oui
2.7 If N/PN/NI to 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?		
Risque de biais		Faible

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?		Oui
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?		
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie, tests automatisés Inflammation - biologie, test automatisés	Probablement non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 2 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Critères d'évaluation objectifs	Probablement non
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

Risque de biais	Préoccupations
-----------------	-----------------------

Comparison of efficiency of inhaled and intravenous corticosteroid on pregnant women with COPD and the expression on PCT and hs-CRP

Méthodes	Design	Randomisée
	Lieu	Department of Intensive Care Union, First People's Hospital of Xuzhou, Chine
	Durée	Avril 2015 – mai 2016
Participants	Nombre sélectionné	120
	Interventions avant randomisation	∅
	Nombre d'exclus avant randomisation	∅
	Nombre randomisé	120 - Groupe méthylprednisolone (MTP) : 42 - Groupe budésonide (BUD) : 38 - Groupe contrôle (CTL) : 40
	Nombre ayant fini	120
	Nombre exclus de l'analyse	0
	Age	En âge de procréer
	Sexe	120 femmes enceintes
	Tabagisme	Non déclarée
	BPCO	VEMS/CVF < 70% après bronchodilatation
	Critères d'éligibilité	Admission dans le service de gynécologie, obstétrique
	Critères d'inclusion	- Critère de BPCO ci-dessus
	Critères d'exclusion	- Insuffisance cardiaque sévère, insuffisance hépatique et rénale - Autres bronchopneumopathies - Troubles métaboliques - Maladies chroniques : diabète, hyperthyroïdie, cancer - Tuberculose active - Trouble de la conscience
Intervention	Expérimentation	- BUD inhalé 2mg 3/j - MTP IV 40mg 1/j
	Contrôle	- Contrôle
	Durée de traitement	7j
	Co-interventions	- Oxygénothérapie à faible débit - Anticholinergique - Théophylline - Antibiotique
	Changement de groupes	Non déclaré
Critères mesurés à J7	Principal	Modification : - Inflammation : PCT et CRPus
	Secondaires	Modification : - Gaz du sang - Fonction pulmonaire : VEMS et VEMS/CVF - Clinique : toux, volume des crachats, dyspnée, auscultation pulmonaire, évaluée comme inefficace, efficace, significativement efficace - Score « d'efficacité générale » = (nb efficace + nb significativement efficace)/nb total x 100% Sûreté - Glycémie à jeun - Effets indésirables
Conclusion	Remarques	Patientes hospitalisées pour insuffisance respiratoire aiguë,

avec trouble ventilatoire obstructif, donc très probable exacerbation, bien que le terme ne soit pas utilisé
Pas de test de réversibilité effectué, pour confirmer le diagnostic de BPCO
Patientes jeunes (en âge de procréer), sexe et âge, inhabituels dans la BPCO (principalement en homme d'âge moyen)
Pas d'antécédent sur la BPCO, pas de données sur le passif tabagique, ou l'exposition à des facteurs de risque
Probable diagnostic de BPCO porté à tort

Financement	Aucun
Conflit d'intérêt	Aucun

Evaluation du risque de biais

Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation

Questions clés	Commentaires	Réponse
1.1 La séquence d'allocation était-elle randomisée?	Pas d'information sur la méthode de randomisation	Pas d'information
1.2 La séquence d'attribution a-t-elle été dissimulée jusqu'à ce que les participants soient inscrits et affectés aux interventions?	Pas d'information sur la méthode d'assignation à un groupe	Pas d'information
1.3 Les différences initiales entre les groupes d'intervention suggèrent-elles un problème avec le processus de randomisation?	Caractéristiques initiales des groupes similaires	Probablement non
Risque de biais		Préoccupant

Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)

Question clés	Commentaires	Réponse
2.1. Les participants étaient-ils au courant de l'intervention qui leur avait été attribuée durant l'étude?	Pas d'utilisation de placebo, voie d'administration différente entre les 2 interventions	Probablement oui
2.2. Les soignants et les personnes effectuant les interventions étaient-ils au courant de l'intervention assignée aux participants au cours de l'essai?		Probablement oui
2.3. Si O/PO ou PI à la 2.1 et 2.2: Y a-t-il eu des écarts par rapport à l'intervention envisagée en raison du contexte expérimental?	Pas d'arrêt ou changement d'intervention	Probablement non
2.4. Si O/PO à la 2.3: Ces écarts par rapport aux interventions envisagées ont-ils été équilibrés entre les groupes?		
2.5 Si N/PN ou PI à la 2.4: Ces écarts étaient-ils susceptibles d'avoir affecté le résultat?		
2.6 Une analyse appropriée a-t-elle été utilisée pour estimer l'effet de l'affectation à une intervention?	Analyse en intention de traiter, pas d'exclusion donc analyse des données de tous les patients	Probablement oui
2.7 Si N/PN/PI à la 2.6: L'échec de l'analyse des participants du groupe auquel ils avaient été randomisés pouvait-il avoir un impact important (sur le résultat)?		
Risque de biais		Faible

Domaine 3 : données manquantes

Questions clés	Commentaires	Réponse
3.1 Les données sur le résultat étaient-elles disponibles pour tous, ou presque tous, les participants randomisés?	Les 120 patientes randomisées incluses dans l'analyse	Oui
3.2 si N/PN ou PI 3.1: Existe-t-il des preuves que le résultat n'a pas été biaisé par des données de résultats manquantes?		
3.3 si N/PN 3.2: Le manque dans le résultat pourrait-il dépendre de sa vraie valeur?		
3.4 si O/PO/PA 3.3: Est-il probable que l'absence de résultats dépende de sa valeur réelle?		
Risque de biais		Faible

Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat

Questions clés	Commentaires	Réponse
4.1 La méthode de mesure du résultat était-elle inappropriée?	Fonction pulmonaire - spirométrie et gazométrie, tests automatisés Inflammation systémique - prélèvement sanguin, test automatisés Sûreté - effets indésirables	Non
4.2 La mesure ou la détermination du résultat aurait-elle pu différer entre les groupes d'intervention?	Méthodes incluses dans le protocole, identiques dans les 3 groupes	Non
4.3 si N/PN ou PI 4.1 et 4.2: Les évaluateurs de résultats étaient-ils au courant de l'intervention reçue par les participants à l'étude?		Pas d'information
4.4 si O/PO/PI 4.3: L'évaluation du résultat aurait-elle pu être influencée par la connaissance de l'intervention reçue?	Critères d'évaluation objectifs	Probablement non
4.5 si O/PO/PI to 4.4: Est-il probable que l'évaluation des résultats ait été influencée par la connaissance de l'intervention reçue?		
Risque de biais		Faible

Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés

Questions clés	Commentaires	Réponse
5.1 Les données qui ont produit ce résultat ont-elles été analysées conformément à un plan d'analyse prédéfini qui a été finalisé avant que des données de résultat sans insu ne soient disponibles pour analyse?	Intentions des chercheurs, prédéfinies et détaillées dans le protocole de l'étude. Pas de modification du plan d'analyse	Oui
Le résultat numérique évalué est-il susceptible d'avoir été sélectionné, sur la base des résultats, parmi ...		
5.2. ... des mesures de résultats multiples (par exemple, échelles, définitions, points de temps) dans le domaine de résultats?	Correspondance entre les critères mesurés et ceux rapportés	Non
5.3 ... des analyses multiples des données?	Adéquation entre les résultats et les analyses prévues	Non
Risque de biais		Faible

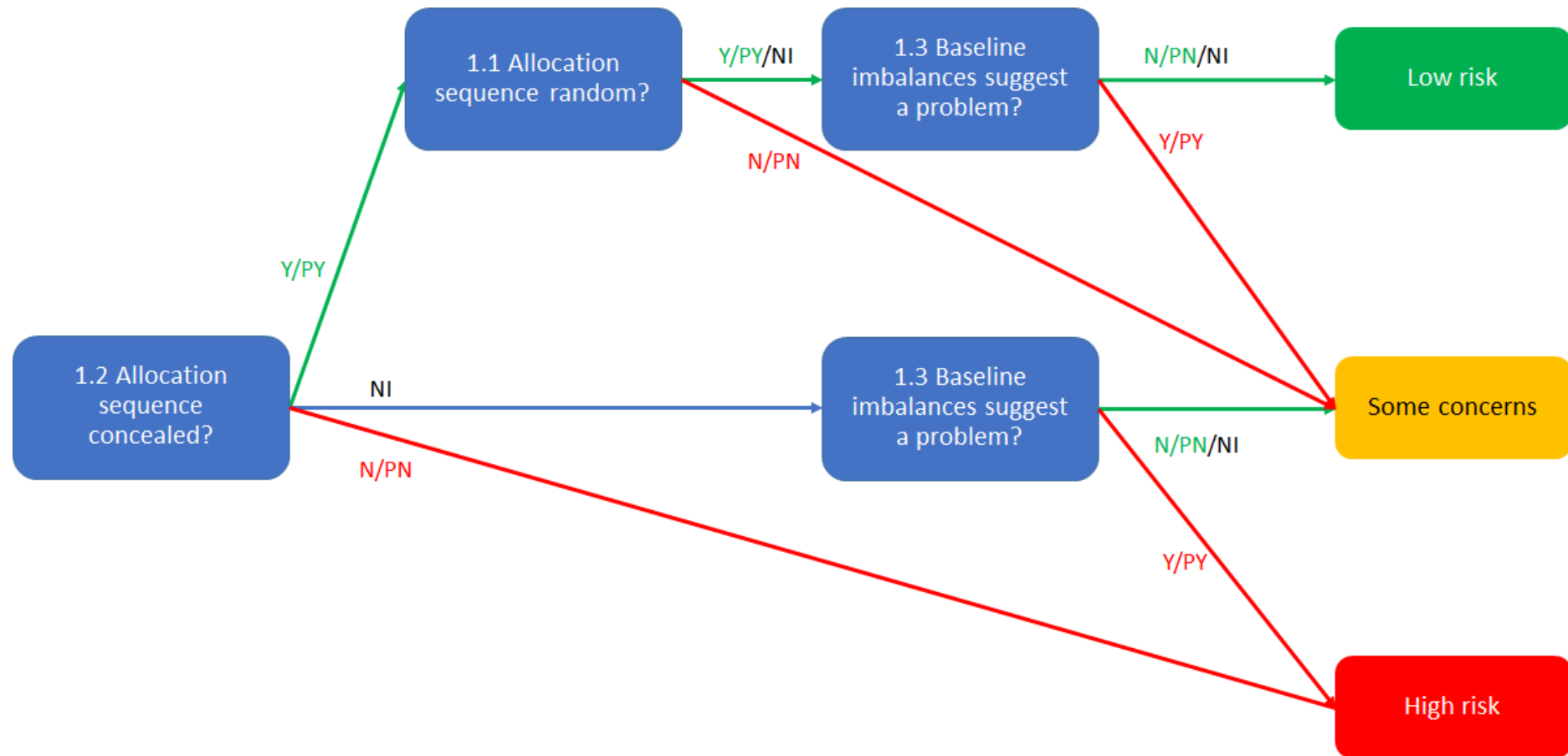
Liste des abréviations : N : non, O : oui, PA : pas analysé, PI : pas d'information, PN : probablement non, PO : probablement oui.

Risque de biais global

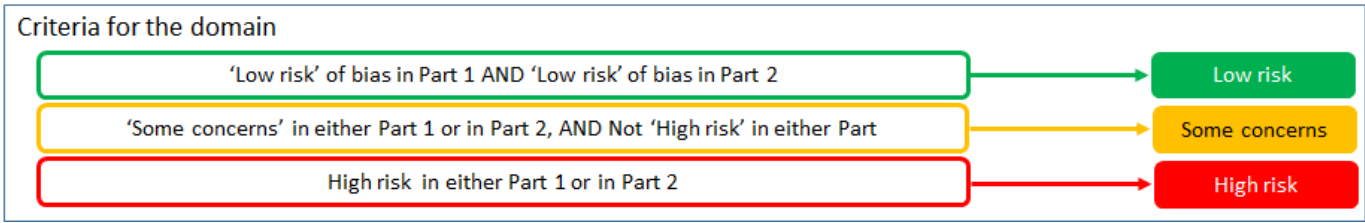
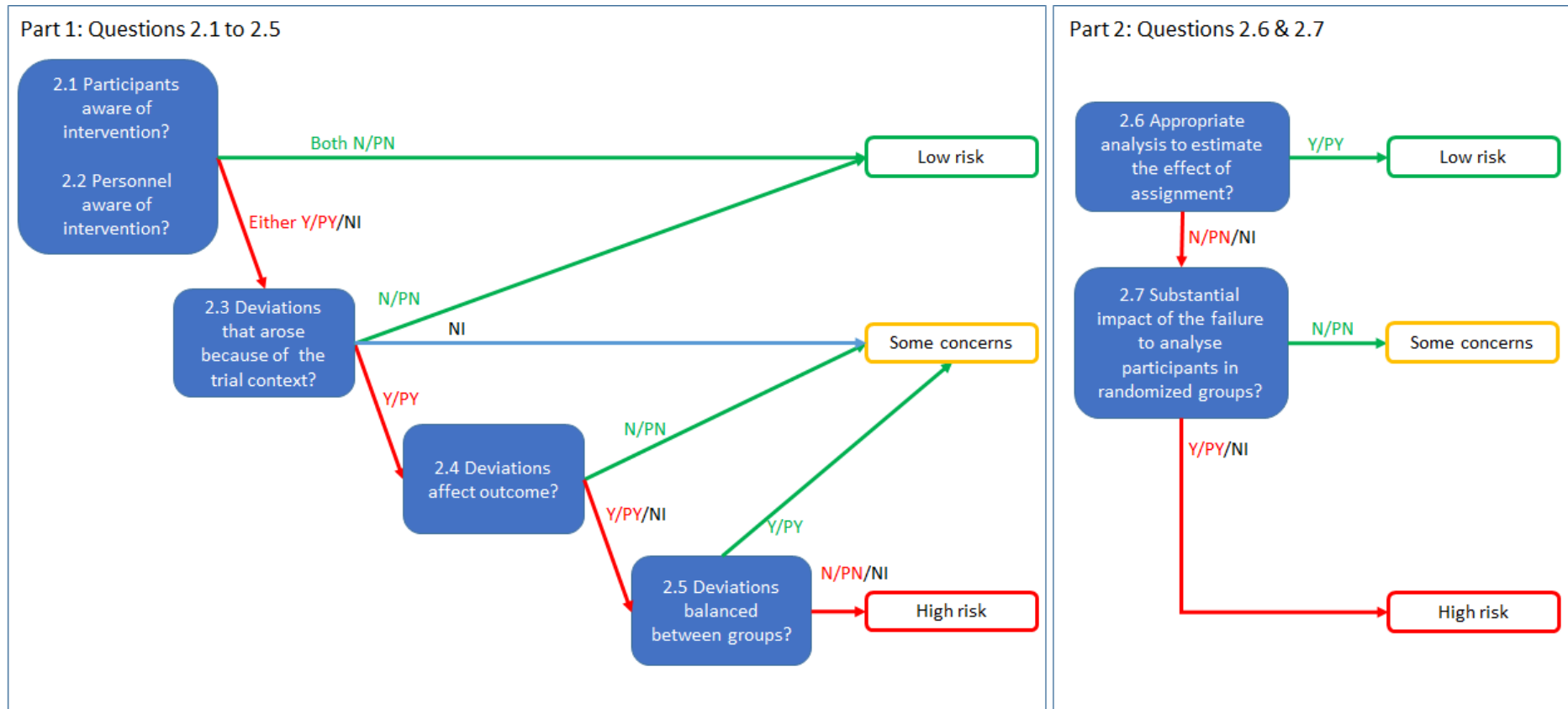
Risque de biais	Préoccupant
-----------------	--------------------

Annexe 2 : algorithmes du RoB2 Tools

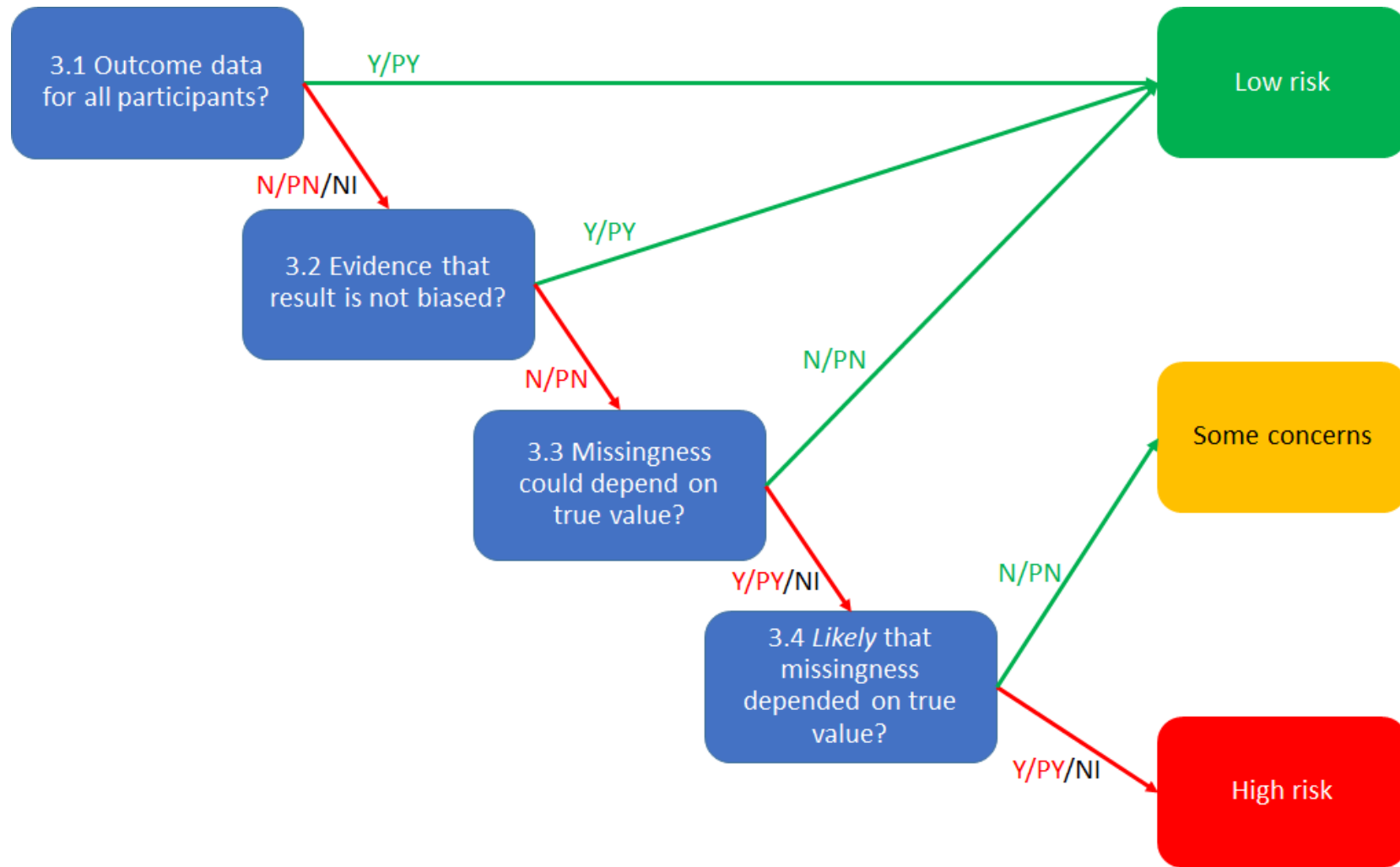
Domaine 1 : risque de biais du au processus de randomisation



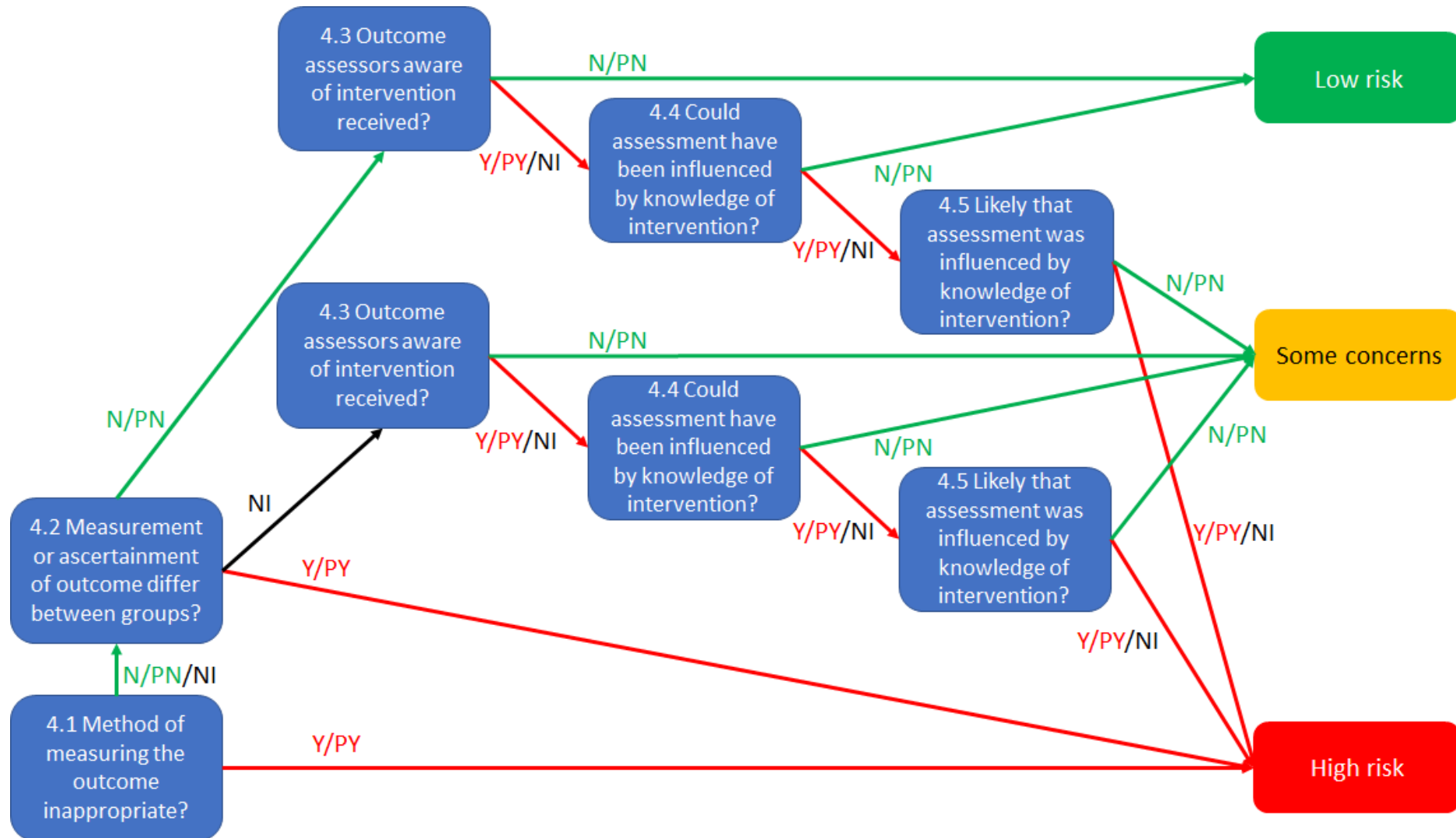
Domaine 2 : risque de biais du aux écarts par rapport à l'intervention envisagée (effet de l'attribution)



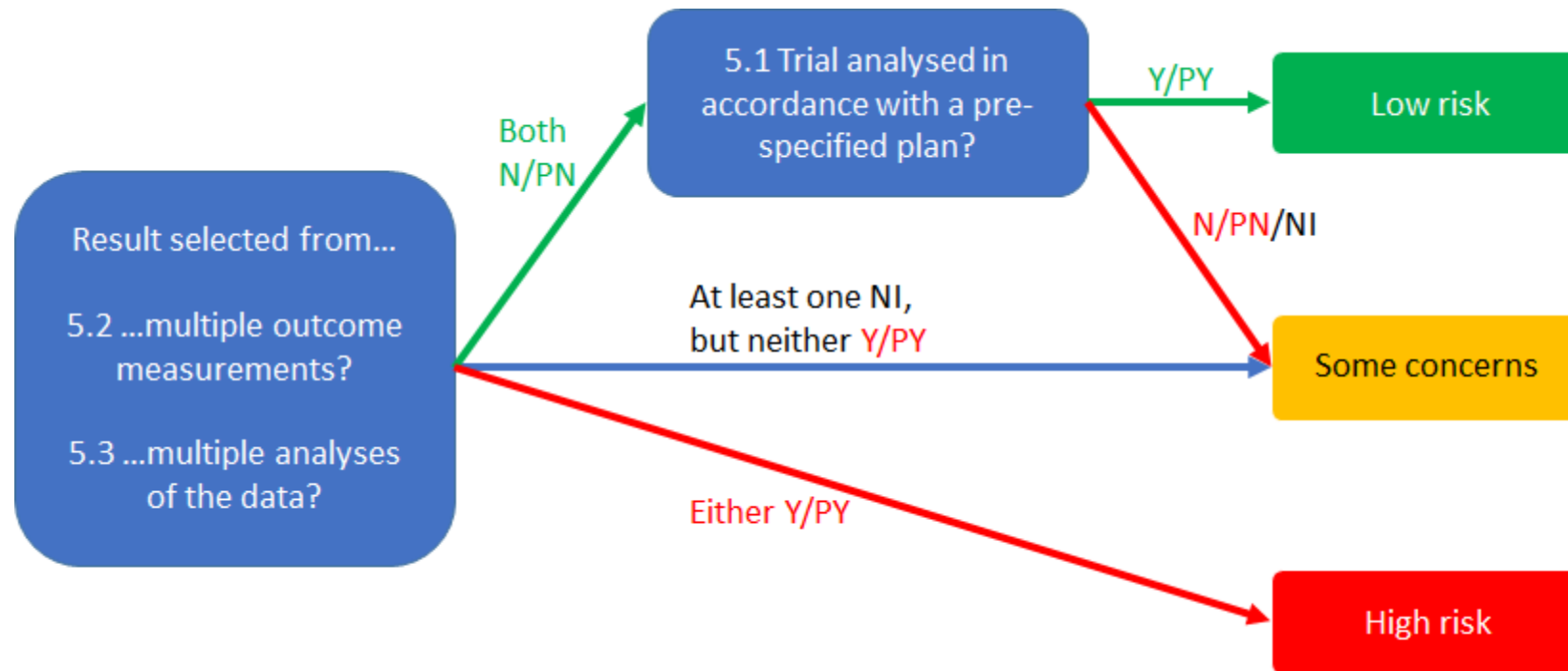
Domaine 3 : données manquantes



Domaine 4 : risque de biais dans la mesure du résultat



Domaine 5 : risque de biais dans la sélection des résultats rapportés



Risque de biais global

Risque de biais global	Critères
Faible	L'étude est jugée à faible risque dans tous les domaines , pour ce résultat
Préoccupant	L'étude est jugée préoccupante, dans au moins un des domaines , mais aucun domaine avec un risque fort
Fort	L'étude est jugée à haut risque de biais , dans au moins un domaine Ou L'étude est jugée préoccupante dans de multiples domaines , de telle sorte de la confiance en le résultat diminue

AUTEUR : Nom : ETIENNE Prénom : Brice

Date de soutenance : 26 septembre 2019

Titre de la thèse : Les effets de la corticothérapie inhalée dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive : revue de littérature

Thèse - Médecine - Lille « 2019 »

Cadre de classement : médecine

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : corticothérapie, corticoïdes, glucocorticoïdes, inhalés, nébulisés, budésonide, BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive, exacerbations de BPCO, EABPCO

Contexte : La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie inflammatoire chronique d'origine respiratoire. Son histoire naturelle est émaillée d'exacerbations (EABPCO), qui sont responsables d'un déclin de la fonction pulmonaire, de la qualité de vie et d'une augmentation de la mortalité. La corticothérapie systémique (CS) est une pierre angulaire du traitement. Ses effets indésirables, systémiques pourraient lui voir préférer une corticothérapie inhalée (CSI). Le but de cette revue est donc d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie inhalée (CSI), et de la comparer à celle de la corticothérapie systémique (CS) dans les EABPCO.

Méthodes : Les recherches sont effectuées dans Pubmed, Cochrane, et Web of Science, jusqu'en juin 2019. Les études randomisées comparant la CSI à la CS et/ou au placebo, dans le traitement des EABPCO sont incluses. La prise en charge est hospitalière ou ambulatoire.

Résultats : 7 304 articles sont trouvés dans les bases de données, 11 études sont incluses dans notre revue. Le budésonide à fortes doses est comparé à une CS et/ou à un placebo. L'âge moyen est de 66.09 ans, 62% des participants sont des hommes. Les co-interventions sont l'oxygénothérapie, l'antibiothérapie, et les bronchodilatateurs. Le risque de biais est élevé dans la plupart des études. 8 études montrent une augmentation du VEMS, sans différence significative entre la CSI et la CS. L'augmentation est significativement supérieure au placebo. 5 études montrent une amélioration de l'hypoxémie, sans différence significative entre les traitements actifs, et significativement plus importante que dans le placebo. L'inflammation diminue après CSI et CS, par rapport au placebo, sans différence significative entre les traitements actifs. La qualité de vie suit la même tendance, et est significativement meilleure après traitement actif. Les durées d'hospitalisation sont comparables entre les groupes, CSI, CS et placebo. La survenue d'effets indésirables est comparables quel que soit le groupe CSI, CS, placebo. Les hyperglycémies et la diminution de la cortisolémie sont significativement plus importantes, après traitement par CS.

Conclusion : Dans notre revue, l'efficacité de la CSI semble comparable à celle de la CS et suggère que la CSI pourrait être une alternative à la CS, dans le traitement des EABPCO.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Asseseurs : Messieurs le Professeur Bernard GRESSIER, le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Malcolm LEMYZE