

République Algérienne Démocratique et Populaire
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID – TLEMCCEN

جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان

FACULTE DE MEDECINE DR. B. BENZERDJEB

كلية الطب د. ب. بن زرجب



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THEME :

BRONCHO PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

BPCO

REALISE PAR :

Dr. BENZAZOUA Mohammed Khayreddine

Dr. BOUAYAD AGHA Mohamed Anes

Dr. BENSALAH Mohamed

Dr. BENOSMAN Ayoub

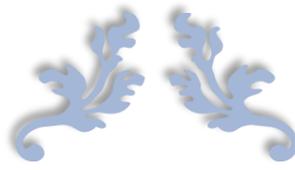
CHEF DE SERVICE :

Pr. ZIANE Benattou, *Chef de service, Professeur en pneumo-phtisiologie*

ENCADREUR :

Dr. BENAMAR Samir, *Maitre-assistant hospitalo-universitaire*

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021



Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier ALLAH qui nous a donnés
durant toutes ces années la santé, le courage et la foi en nous
même pour arriver à ce jour*

*Nous dédions ce travail à nos Parents, nos frères et sœurs
respectifs pour le soutien et l'assistance permanents, tout le long
de notre carrière scolaire et universitaire.*

Nous tenons à remercier

Dr. BENAMMAR Samir

Notre encadreur, maître-assistant hospitalo-universitaire

Pr. ZIANE Benattou

Chef de service et Professeur hospitalo-universitaire

*Ces dédicaces vont aussi, de manière chaleureuse et amicale à
tous nos amis*



PLAN DE LA QUESTION

PLAN DE LA QUESTION	1
I. INTRODUCTION	6
II. Définitions	7
1. BPCO :	7
2. Exacerbation aiguë de BPCO :	8
3. Trouble ventilatoire obstructif (TVO) :	8
4. Persistance ou réversibilité du TVO :	9
5. L'insuffisance respiratoire chronique de la BPCO :	9
6. Entités partiellement incluses dans le terme BPCO :	10
A. Bronchite chronique (BC), sa définition est purement clinique :	10
B. L'emphysème	10
III. Epidémiologie descriptive	11
1. Aspects méthodologiques :	11
A. Maladie sous-diagnostiquée	11
B. Choix de la définition et du critère diagnostique de la BPCO	11
C. Choix des normes spirométriques.....	13
2. Données chiffrées.....	14
A. Prévalence	14
B. Mortalité	17
C. Poids médico-économique très lourd	17
D. Poids social	18
IV. Epidémiologie analytique	19
1. Facteurs de risque Exogènes	20
A. Le tabagisme	20
B. Exposition professionnelle	20
C. Pollution intérieure	21
D. Rôle de la taille des particules :	23
E. Pollution atmosphérique.....	23
F. Conditions socioéconomiques	24
G. Régime alimentaire	25
H. Altitude.....	25
2. Facteurs de risque Endogènes.....	26
A. Génétique.....	26

B.	L'âge	26
C.	Le sexe	27
D.	Croissance du poumon et développement	27
E.	Asthme	27
F.	Hyperréactivité bronchique	27
G.	Vitamine D	28
V.	Rappel anatomique et physiologique de l'appareil respiratoire.....	29
1.	Les voies aériennes.....	29
2.	Les poumons.....	30
3.	L'arbre bronchique	30
A.	Zone de conduction :	31
B.	Zone de transition :	31
C.	Zone respiratoire :	31
4.	Mécanismes de défense pulmonaire :	36
5.	Les muscles respiratoires :	36
6.	Le fonctionnement du système respiratoire :	36
A.	La ventilation pulmonaire	37
B.	L'hématose	38
VI.	La physiopathologie	39
1.	Mécanismes d'apparition et d'évolution de la BPCO.....	39
A.	Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique	39
B.	Remodelage des voies aériennes distales.....	42
C.	Rôle du stress oxydatif	48
D.	La corticorésistance:.....	50
E.	De l'inflammation pulmonaire à l'inflammation systémique	51
2.	Conséquences physiologiques	52
A.	De l'obstruction bronchique à la dyspnée	52
B.	Altérations des échanges gazeux et complications.....	53
VII.	Diagnostic	54
1.	Signes cliniques	54
A.	La dyspnée.....	54
B.	Toux et expectorations.....	55
C.	Les exacerbations	55
D.	Autres symptômes	55
2.	Examen clinique	58
A.	La spirométrie	58

B.	La pléthysmographie ou la technique de dilution à l'hélium	63
C.	Diffusion du CO	64
3.	Examens complémentaires	64
A.	La mesure des gaz du sang artériel :	64
B.	Les épreuves d'effort :	64
C.	La radiographie pulmonaire :	65
D.	La tomodensitométrie thoracique :	65
E.	L'échographie cardiaque :	65
F.	Le dosage d'alpha1-antitrypsine :	65
4.	Diagnostic différentiel	65
VII.	CLASSIFICATION ET EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA BPCO:	67
1.	Classification de la sévérité de l'obstruction bronchique :	67
2.	Évaluation des symptômes.....	69
A.	Évaluation combinée révisée de la BPCO.....	69
B.	mMRC : échelle de la dyspnée selon Modified Medical research council	70
C.	CAT : échelle de la dyspnée selon la COPD Assesment Test.....	72
VIII.	Histoire naturelle de la maladie :	74
1.	Les critères d'évaluation de l'histoire naturelle de la BPCO	76
A.	Le déclin du VEMS :	76
B.	La mortalité	76
C.	La qualité de vie et ses déterminants	77
IX.	Maladie systémique et comorbidités	80
1.	La dysfonction musculaire périphérique.....	80
2.	La dénutrition	80
3.	Les pathologies métaboliques.....	80
4.	La dépression et l'anxiété.....	81
5.	L'ostéoporose.....	81
6.	Affections cardiovasculaires.....	81
7.	L'anémie	81
8.	Cancers	82
9.	Dysfonction sexuelle :	82
X.	Prise en charge et traitement à l'état stable de la bronchopneumopathie chronique obstructive	83
1.	Objectifs	83
2.	Aide au sevrage tabagique	85
A.	Moyens médicamenteux.....	86

B.	Moyens non médicamenteux.....	89
3.	Traitements pharmacologiques	90
A.	Bronchodilatateurs.....	90
B.	Corticostéroïdes	95
C.	Mucomodificateurs	97
D.	Les dispositifs d'inhalation	97
E.	Traitement des manifestations associées.....	103
F.	Contre-indications médicamenteuses	105
G.	Vaccinations	106
4.	Traitements non pharmacologiques	106
A.	Réduction de l'exposition aux aérocontaminants.....	106
B.	Réhabilitation respiratoire	107
C.	Oxygénothérapie.....	111
D.	Ventilation au long cours	114
E.	Chirurgie	116
5.	Stratégie thérapeutique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive : les recommandations en pratique	118
6.	COVID-19 ET BPCO :	120
XI.	Exacerbations de la Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive.....	121
1.	DEFINITION ET GENERALITES	121
2.	Epidémiologie.....	123
A.	Fréquence des exacerbations.....	123
B.	Hospitalisations	124
C.	Consultations médicales.....	124
D.	Mortalité	125
E.	Coûts de santé.....	126
3.	Étiologies	126
A.	Étiologies virales.....	127
B.	Étiologies bactériennes	128
C.	Étiologies non infectieuses.....	130
4.	Conséquences physiopathologiques des exacerbations.....	132
A.	Inflammation des voies aériennes :	132
B.	Inflammation systémique.....	133
C.	Anomalies fonctionnelles respiratoires.....	134
D.	Altération des échanges gazeux.....	136
E.	Interactions cœur-poumon	137

5.	Aspects cliniques	138
	A. Histoire naturelle d'une exacerbation	138
	B. Examen clinique	139
	C. Examens complémentaires	141
6.	Diagnostic différentiel	142
7.	Traitement.....	144
	A. Traitement à domicile et critères d'hospitalisation	144
	B. Bronchodilatateurs.....	145
	C. Corticostéroïdes systémiques	147
	D. Oxygénothérapie.....	151
	E. Ventilation mécanique	152
	F. Analeptiques respiratoires et mucomodificateurs :	154
	G. Kinésithérapie respiratoire et mucomodificateurs :	154
	H. Traitements divers.....	154
8.	Surveillance et évolution	155
9.	Prévention	157
XII.	Racines pédiatriques de la broncho pneumopathie chronique obstructive.....	161
	1. Introduction.....	161
	2. Anomalies congénitales de la fonction respiratoire et risque de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	161
	3. Facteurs post natals impliqués dans la survenue de la broncho pneumopathie chronique obstructive(BPCO)	162
	A. Tabagisme passif	162
	B. Infections virales	162
	C. Dysplasie broncho pulmonaire, retard de croissance intra-utérin, prématurité....	164
	D. Autres facteurs	164
4.	Facteurs génétiques	165
5.	Diagnostic d'une BPCO	167
	A. Définitions	167
	B. Symptômes orientant vers une BPCO	167
	C. Conduite diagnostique générale	167
6.	Prise en charge	169
	A. Prise en charge symptomatique.....	169
	B. Prise en charge étiologique.....	170
7.	Conclusion	170
XIII.	Conclusion générale	171
XIV.	Référence :	172

I. INTRODUCTION

Les poumons représentent une interface importante entre l'organisme et le monde extérieur, ils sont donc en première ligne en ce qui concerne l'effet de polluants divers, que ceux-ci se présentent sous forme de gaz ou de particules en suspension dans l'air.

Parmi les pathologies atteignant les poumons, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème majeur de santé public dans le monde à la fois pour sa sévérité et sa fréquence.

Cette maladie a représenté en 2020 la 3ème cause de décès dans le monde et la 5ème affection par l'incapacité qu'elle induit, compte tenu de l'aggravation de l'épidémie tabagique et du vieillissement de la population mondiale. La gravité de la situation a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), après les sociétés savantes françaises, européennes et américaines à proposer une initiative globale pour le diagnostic, la prise en charge, et la prévention de la broncho-pneumonie chronique obstructive.

Cette initiative nommée GOLD pour Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, publiée en 2001, sert de base à cette question en tenant compte du caractère francophone et développé de nos pays.

Deux formes cliniques principales se rencontrent dans la BPCO : la BPCO STABLE, au décours lentement progressif et l'EXACERBATION AIGUË (EA), avec aggravation rapide et, le plus souvent, réversible, des symptômes respiratoires. Elles correspondent à deux types différents de scores pronostiques,

La BPCO est une cause de souffrance pour les patients et une charge pour la société. Leur prévention constitue un enjeu individuel et collectif.

Compte tenu de l'absence de thérapeutique efficace pour prévenir le déclin accéléré de la fonction respiratoire des BPCO, la prévention et la lutte contre le tabagisme doit être une priorité des politiques de santé.

II. Définitions

1. BPCO :

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes = trouble ventilatoire obstructif (TVO) non complètement réversible après un traitement bronchodilatateur inhalé. La cause la plus fréquente est le tabagisme.

Cette obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants...).

▪ Le diagnostic de TVO requiert obligatoirement une spirométrie avec mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) avant et après administration de bronchodilatateurs (test de réversibilité)

Les maladies suivantes ne font pas partie de la BPCO :

- l'asthme ;
- les dilatations des bronches et l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose.

La présence de dilatations des bronches est possible dans la BPCO mais elles ne constituent pas alors l'élément central de la pathologie.

L'évolution de la BPCO est marquée par :

- un déclin accéléré de la fonction respiratoire, qui peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique ;
- un risque d'exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital ;
- un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne notamment liés à la dyspnée.

L'évolution de la maladie peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique. Il existe fréquemment des comorbidités qui doivent être recherchées car elles aggravent les symptômes et le pronostic.

2. Exacerbation aiguë de BPCO :

- Évènement aigu avec aggravation durable des symptômes respiratoires (> 2 jours) au-delà des variations habituelles et imposant une modification du traitement.
- En présence de signes de gravité (engageant le pronostic vital) on parle de décompensation.
- Les critères couramment utilisés sont l'augmentation de la dyspnée, de la toux, du volume de l'expectoration ou la modification de l'expectoration (aspect purulent). L'exacerbation peut être un mode de découverte de la BPCO. L'exacerbation peut mettre en jeu le pronostic vital, on parle alors d'exacerbation sévère ou de décompensation.

3. Trouble ventilatoire obstructif (TVO) :

Le diagnostic de trouble ventilatoire obstructif est fondé sur la spirométrie avec la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF).

Le trouble ventilatoire obstructif de la BPCO est défini par un rapport VEMS/CVF < 0,7 (ou < 70%) après administration d'un bronchodilatateur.

- ATTENTION à la classique source de confusion : le pourcentage obtenu correspond bien au rapport $(\text{VEMS mesuré}/\text{CVF mesurée}) \times 100$. Il ne s'agit pas d'un pourcentage d'une valeur normale théorique

Les indications des autres examens fonctionnels respiratoires sont portées par le pneumologue en fonction de la présentation clinique et du stade évolutif de la BPCO. La mesure de la capacité vitale lente permet en particulier une évaluation plus précise du trouble ventilatoire obstructif.

Dans un souci d'harmonisation avec les recommandations internationales, le rapport VEMS/CVF a été choisi pour définir le trouble ventilatoire obstructif.

4. Persistance ou réversibilité du TVO :

▪ On parle de TVO persistant (non complètement réversible), c'est ce qui définit la BPCO :
VEMS/CVF < 0,7 après administration de bronchodilatateurs.

▪ On parle de réversibilité significative d'un TVO quand le VEMS augmente après inhalation d'un BDCA ou une corticothérapie systémique pendant 2 semaines :

- de plus de 200 ml par rapport à la valeur initiale

- ET de plus de 12% par rapport à la valeur initiale :

$$(\text{VEMS post} - \text{VEMS pré}) / \text{VEMS pré} > 0,12$$

▪ On parle de réversibilité complète d'un TVO en cas de :

- normalisation rapport VEMS/CVF (> 0,7) ET

- de normalisation du VEMS (VEMS > 80 % de la valeur prédite)

▪ Une réversibilité significative peut être observée dans la BPCO

▪ Une réversibilité complète exclut par définition une BPCO et oriente vers un asthme.

5. L'insuffisance respiratoire chronique de la BPCO :

L'insuffisance respiratoire chronique se définit par l'incapacité permanente de l'appareil respiratoire à assurer une hématose normale au repos. Cette définition est fondée par convention sur une valeur de pression partielle en oxygène (PaO₂) < 70 mmHg (9,3 kPa) sur deux mesures des gaz du sang artériel à l'état stable à au moins 3 semaines d'intervalle.

L'insuffisance respiratoire chronique est qualifiée de grave quand la valeur de la PaO₂ est < 55 mmHg (7,3 kPa) ou < 60 mmHg (8 kPa) avec des signes d'insuffisance ventriculaire droite ou une polyglobulie.

La définition de l'insuffisance respiratoire chronique, fondée sur la mesure de la PaO₂, ne s'applique pas dans le cas d'une cardiopathie avec shunt droit-gauche.

6. Entités partiellement incluses dans le terme BPCO :

La BPCO peut englober deux autres cadres nosologiques s'ils sont associés à un TVO.

A. **Bronchite chronique (BC)**, sa définition est purement clinique :

- Toux productive quotidienne ou quasi-quotidienne durant au moins 3 mois par an et au cours d'au moins 2 années consécutives, sans autre cause identifiée.
- Concerne la moitié des fumeurs environ
 - Peut être simple (sans obstruction bronchique), auquel cas on ne parle pas de BPCO.
 - Ou accompagnée d'un TVO auquel cas on parle de BPCO.
- Reflète l'exposition à des facteurs de risque environnementaux et doit systématiquement faire rechercher une BPCO.
- Inversement, l'absence de bronchite chronique n'exclut pas une BPCO. Le pourcentage de patients présentant une BPCO sans toux ni expectoration varie selon les séries de 26 à 90 % des cas et semble diminuer avec la sévérité de la BPCO.

B. **L'emphysème**

La définition est anatomique : il s'agit d'un élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales, associé à la destruction des parois alvéolaires. On distingue deux types d'emphysème souvent associés : l'emphysème centro-lobulaire et l'emphysème pan-lobulaire.

L'emphysème centro-lobulaire se caractérise la dilatation des espaces aériens et la destruction des parois alvéolaires situées au centre du lobule. L'emphysème pan-lobulaire correspond à une dilatation et une destruction plus distales des espaces aériens.

Une BPCO dont la symptomatologie est dominée par une dyspnée limitant l'activité doit faire rechercher un emphysème, en particulier chez le sujet de moins de 65 ans.

En effet, l'importance et la nature (centro-lobulaire ou pan-lobulaire) de l'emphysème confirmées par le scanner thoracique, peuvent avoir une incidence sur le choix des investigations diagnostiques et des traitements.

III. Epidémiologie descriptive

L'OMS estime que dans les prochaines décennies, une augmentation de la prévalence de la BPCO est prévue à cause de l'exposition continue aux facteurs de risque et l'augmentation de l'espérance de vie de la population mondiale.

1. Aspects méthodologiques :

A. Maladie sous-diagnostiquée

Les données épidémiologiques de la BPCO sont difficiles à mesurer et cela pour différentes raisons. Premièrement cela s'explique par la maladie elle-même qui est longtemps asymptomatique ou peu symptomatique, en effet de nombreux patients ne se présentent à leurs médecins que quand au moins 50% de leur fonction pulmonaire soit perdu entraînant ainsi un retard voire même une absence de diagnostic. Deuxièmement la banalisation des symptômes de bronchite chronique par les fumeurs ou bien au contraire qui sont conscients mais qui ont honte d'une maladie auto-infligée freinent le dépistage. Mais aussi et surtout car il n'existe pas de normes internationales uniformes pour établir son diagnostic. Cela complique l'organisation des enquêtes et des comparaisons épidémiologiques appropriées entre pays.

La spirométrie réduit le risque de sous-diagnostic, en effet les études basées sur la spirométrie sont celles qui donnent la prévalence la plus élevée par rapport aux autres études faites seulement sur la base d'un diagnostic rapporté par le patient ou posé par un médecin. Mais aussi, le fait de combiner la spirométrie et les symptômes, peut nettement améliorer le phénotypage de la BPCO.

B. Choix de la définition et du critère diagnostique de la BPCO

Les données actuelles sur la prévalence sur la BPCO diffèrent largement selon les critères de définition (clinique, posé par le médecin, spirométrique), les recommandations actuelles suggèrent une approche du diagnostic de la BPCO qui associerait l'utilisation de questionnaires, de l'histoire clinique et des mesures de la fonction pulmonaire par la spirométrie. Le modèle spécifie un minimum de huit variables d'entrée pour prédire la prévalence de la BPCO dans une population donnée : la population par âge, sexe, la

prévalence du tabagisme, la prévalence de la BPCO chez les fumeurs, la proportion vivant dans les zones rurales, pays par niveau de développement, et l'exposition à la pollution de l'environnement.

Une spirométrie standard doit être réalisée pour évaluer tout patient présentant une toux, des expectorations ou dyspnée ; mais, la bronchite chronique n'est pas essentielle pour le diagnostic de la BPCO et les données récentes ont confirmé la faible valeur des symptômes (bronchite chronique, dyspnée) pour la prédiction de l'existence d'une BPCO, malgré leur fréquence plus élevée chez les sujets atteints d'une obstruction bronchique.

La définition de la BPCO implique donc une mesure de la fonction respiratoire et des valeurs post-bronchodilatateurs qui prend en considération un rapport VEMS/CVF (volume expiratoire maximal à la première seconde/capacité vitale forcée) ou VEMS/VEM6 (volume expiratoire maximal en 6 secondes) en dessous de 0,70.

Des recommandations pour les études épidémiologiques sur la BPCO sont publiées et ont pour objectif la réalisation d'études de la BPCO en population générale afin de faciliter des estimations comparables et valables sur la prévalence de la BPCO par divers facteurs de risque. Ces recommandations, mises à jour, sont disponibles pour la réalisation d'études sur la prévalence et la sévérité de la BPCO en population générale, y compris l'échantillonnage de la population, la collecte des données, le contrôle de qualité et les outils normalisés à utiliser pour recueillir des informations sur des facteurs de risque potentiels de la BPCO.

Un Recueil de questionnaires standardisés (CORSQ) pour les adultes a été développé par l'ERS pour l'étude du taux de prévalence et les facteurs de risque environnementaux. Il est conçu comme un guide de référence pour les questions validées existantes, à partir de questionnaires épidémiologiques les plus largement utilisés, européens et américains, et comme un exemple pour la conception de nouveaux questionnaires sur la BPCO.

C. Choix des normes spirométriques

Les normes européennes peuvent être utilisées, mais selon une étude algérienne, les valeurs de références européennes sous estiment le VEMS, la CVF et le rapport VEMS/CV dans la population algérienne. Ceci risque d'aboutir à un sous diagnostic des maladies respiratoires, notamment de la BPCO.

Aux Etats-Unis, l'ATS recommande les équations issues du Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).

En Europe, les équations de l'European Community for Steel and Coal (ECSC) sont les plus utilisées.

En 2012, Quanjer (Global Lung Initiative (GLI)) a publié des normes internationales ou multi ethniques de prédiction de valeurs de références spirométriques chez les deux sexes de sujets âgés entre 3 et 95 ans, ces équations sont issues à partir des données de 33 pays dans laquelle les données Algériennes sont incluses. La problématique des valeurs de référence est que toutes les études publiées ont montré des disparités significatives entre les normes.

En Algérie il existe des normes pour adultes publiées en 2008 et en 2018 qui renforcent l'idée d'utilisation des références locales ou les plus proches de la population explorée. Les méthodes d'estimation de la prévalence, la morbidité et la mortalité de la BPCO varient selon les pays et les groupes de population. Elles diffèrent selon les méthodes de suivi, les critères de diagnostic et les approches analytiques.

En effet, cette prévalence est très variable selon la population d'étude (hommes ou femmes, exposition professionnelle, tabagisme, environnements intérieur ou extérieur...); selon le critère de diagnostic (prise en compte des symptômes; le critère choisi, GOLD ou LLN, mesure pré ou post bronchodilatateurs) et selon la base de données choisie (population générale ou à l'hôpital ou bien à partir des données de consommation des médicaments à l'aide de l'algorithme Random Forest.

2. Données chiffrées

A. Prévalence

Les données internationales convergent vers une prévalence de la BPCO allant de 4 à 10%. Dans le passé, la BPCO affectait plus les hommes que les femmes, mais, en raison d'une augmentation du tabagisme chez les femmes dans les pays à revenu élevé et le risque d'exposition à la pollution de l'air intérieur dans les pays à faible revenu, la BPCO affecte maintenant les hommes et les femmes en nombre à peu près égal.

Mais, le taux élevé de diagnostic de la BPCO chez l'homme était dû en partie au sous diagnostic chez la femme. On note depuis plusieurs années que le nombre de femmes souffrant de BPCO est en constante augmentation.

Une autre raison de l'augmentation de la prévalence de la BPCO chez les femmes, est leur plus grande sensibilité aux dommages causés par la fumée et la pollution de l'air.

Le projet BOLD, ayant concerné plusieurs pays du monde, a montré une variation de prévalence selon les pays allant de 3% à 11% et entre les sexes (11.8% chez l'homme et 8.5% chez la femme), légèrement expliquée par les différences d'habitudes tabagiques.

L'étude PLATINO a étudié la prévalence de l'obstruction bronchique post bronchodilatateurs chez les adultes de plus de 40 ans dans 5 pays de l'Amérique Latine. La plus basse prévalence est enregistrée à Mexico (7.8%) et la plus élevée à Monté Video en Uruguay (19.7%).

Aux Etats Unis, la prévalence de la BPCO, après avoir augmenté plus rapidement chez les femmes que chez les hommes entre 1982 et 1996, elle est désormais plus importante dans la population féminine en rapport avec l'ascension de la courbe du tabagisme de la femme et la désescalade de celle de l'homme. Entre 2007 et 2010, la prévalence variait entre 10,2% et 20,9% selon le critère spirométrique de diagnostic.

Mannino a présenté dans la (*figure 1*), les résultats des taux de prévalences des deux études PLATINO et BOLD

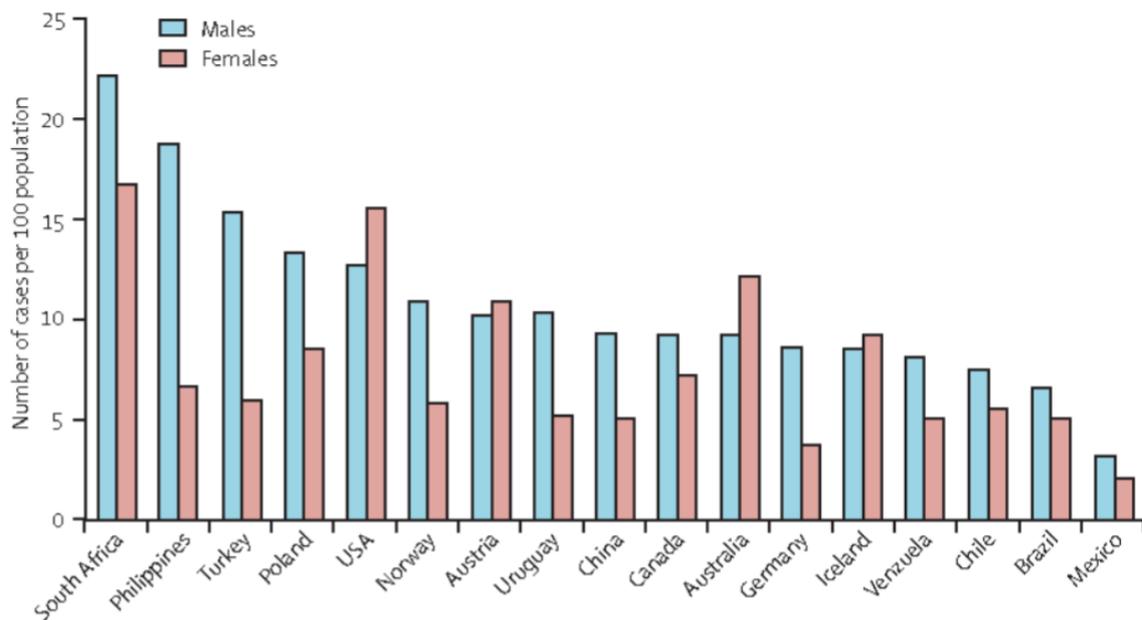


Figure 1 : Estimation de la prévalence de la BPCO stade II ou plus de GOLD, données provenant de l'étude PLATINO et du projet BOLD. Les estimations concernent de petites régions et ne représentent pas nécessairement des estimations de prévalences nationales.

En Russie, la prévalence du TVO était de 6,8% (IC à 95% :5,8-7,9) selon le rapport fixe (VEMS/CVF) et de 4,8% (IC à 95% : 3,9-5,7) selon le seuil de la LIN-GLI. La prévalence du TVO selon LIN-GLI était inférieure à celle avec le rapport fixe.

Au Royaume-Uni, le nombre annuel de diagnostics de BPCO chez les femmes a augmenté de 70% entre 1990 et 1997(contre 25% chez les hommes), avec un accroissement dans toutes les tranches d'âge.

En France, les différentes études situent la prévalence entre 4% et 10% et 40% des patients atteints de BPCO étaient des femmes.

En Turquie, La prévalence de la BPCO chez sujets ≥ 18 ans a été de 4,5% dont 2,5% des femmes et chez les ≥ 45 ans était de 11,5% dont 5,9% des femmes

En Chine, dans une revue de la littérature de 13 études menées dans différentes provinces et villes chinoises, Zhu a rapporté une estimation de la prévalence de la BPCO entre 1,20% et 8,87%. Le taux était plus élevé chez l'homme que chez la femme avec respectivement 7,76% et 4,07%.

Dans le monde arabe, dans de nombreuses régions, la BPCO est dans la liste des dix principales causes d'incapacité.

Aux Emirats arabes unis, la prévalence de la BPCO chez les sujets âgés entre 40- 80 ans à Abu Dhabi a été de 3,7% et n'a pas trouvé de différence entre les genres

En Arabie Saoudite, la prévalence globale de la BPCO selon les critères GOLD était de 4,2% (5,7% chez les hommes et 2,5% chez les femmes)

En Afrique, selon les conclusions d'une étude, les auteurs suggèrent que la BPCO représenterait un grand problème de santé publique et en raison du vieillissement rapide de la population africaine, on devrait s'attendre à une augmentation constante du nombre de cas de BPCO au cours de la prochaine décennie et au-delà

Au Moyen Orient et en Afrique du nord (MENA), les résultats de l'étude BREATH donnent une prévalence de la BPCO dans cette région qui semble être plus faible que celle observée dans les pays industrialisés. La sous-déclaration et les facteurs de risque autres que le tabagisme peuvent contribuer à cette différence. La BPCO était plus fréquente chez les hommes (5,2%) que chez les femmes (1,8%)

En Tunisie, la prévalence de la BPCO est estimée à 3,8% (1,1% chez les femmes et 6,6% chez les hommes) et plus de 2000 patients souffraient d'insuffisance respiratoire chronique

En Algérie, la prévalence de la BPCO chez les plus de 40 ans était de 125/100 000 personnes en 1990

L'étude BREATH a estimé la prévalence en Algérie à 3,7% dont 7,1% chez l'homme et 0,3% chez la femme sur la base des symptômes respiratoires.

A Alger, la BPCO affecte essentiellement les hommes avec 16,1 % contre 2,5 % chez les femmes, du fait de la différence de prévalence du tabagisme et de l'importance de cette consommation chez les hommes. Cette même constatation est faite dans les pays qui enregistrent un tabagisme élevé, essentiellement masculin tels que la Turquie, la Chine et les Philippines.

B. Mortalité

La BPCO est largement reconnue comme une cause majeure et croissante de morbidité et de mortalité dans le monde. Actuellement, la BPCO est la quatrième cause de décès dans le monde, selon l'OMS, derrière les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les infections respiratoires basses.

La mortalité liée à la BPCO augmente avec l'âge, et chez les malades de sexe masculin

La BPCO représentait 4.8% de décès en 2002, ce chiffre selon les projections de l'Organisation Mondiale de la Santé OMS se tiendra à 7.9% d'ici 2030.

Une étude épidémiologique analytique de mortalité réalisée en Angleterre, fait le constat que seulement 60% des décès liés aux maladies obstructives pulmonaires sont reportés sur les certificats de décès et qu'en revanche, 94% des décès sont rattachés à l'infarctus du myocarde.

De même, des données du Danemark et d'Etats-Unis, respectivement, suggèrent que la BPCO est sous-déclarée sur les certificats de décès, et que la mortalité liée à la maladie pulmonaire obstructive est sous-estimée dans les études qui ne s'intéressent qu'à la cause principale de décès.

Il a été mis en évidence que la mortalité rattachée aux maladies cardiovasculaires connaîtra une diminution expliquée par les efforts de prévention par les moyens de dépistage, de diagnostic mais surtout à une meilleure maîtrise des facteurs de risques. En parallèle, il est prévu une augmentation du taux de mortalité chez les malades BPCO.; ce taux devrait augmenter d'environ 65% entre 2002 et 2030.

C. Poids médico-économique très lourd

Du point de vue économique, la BPCO représente un lourd fardeau. Dans l'Union Européenne, le coût total direct des maladies respiratoires représente 6% du budget de santé annuel, la BPCO comptabilise 56% soit (38.6 milliard d'euros) du coût des maladies respiratoires.

Aux Etats-Unis, le coût total direct de la BPCO est estimé à hauteur de 32 milliards de dollars quant aux coûts indirects il est estimé à 20.4 milliards de dollars.

Le coût direct de la maladie en France est estimé à 3,5 milliards d'euros par an dont 60% sont liés aux hospitalisations dues aux exacerbations de la maladie et 40% au suivi au long cours de la pathologie. Le coût moyen de la prise en charge d'une BPCO est estimé à 4000 euros par an et par malade. Le coût moyen d'une oxygénothérapie à domicile est de 10 000 euros par an et par malade.

Dans les pays en développement, les coûts médicaux directs peuvent être moins importants que l'impact de la BPCO sur la productivité sur le lieu de travail et à domicile. Parce que le secteur de la santé pourrait ne pas fournir de services de soins de soutien à long terme aux personnes gravement handicapées, la BPCO peut forcer au moins deux personnes à quitter leur travail ; la personne touchée et un membre de sa famille qui doit rester à la maison pour s'occuper de son parent handicapé. Puisque le capital humain est souvent le plus important, les coûts indirects de la BPCO peuvent représenter une menace sérieuse pour l'économie des pays en développement.

D. Poids social

La mortalité n'offrant qu'une perspective limitée sur le fardeau humain d'une maladie, il est judicieux de trouver d'autres moyens dans et entre les différents pays pour mesurer l'impact de la maladie.

Les auteurs du Global Burden Disease (GBD) ont conçu une méthode pour estimer la fraction de mortalité et d'incapacité attribuable à des maladies majeures en utilisant une mesure composite du fardeau de chaque problème de santé : le Disability-Adjusted Life Year (DALY).

Les DALYs pour une condition spécifique sont la somme des années perdues en raison de la mortalité prématurée et des années de vie vécues avec une incapacité, ajustées en fonction de la gravité de l'incapacité.

L'étude GBD a révélé que la BPCO est un facteur croissant qui contribue à l'invalidité et à la mortalité dans le monde.

En 2005, la BPCO était la huitième cause de DALYs perdues dans le monde, en 2013, la BPCO était classée comme la cinquième cause principale de DALYs perdues.

IV. Epidémiologie analytique

Environ 80 % des BPCO sont d'origine tabagique, mais seulement 15 % à 20 % des fumeurs développent une BPCO. Ces données indiquent que des facteurs non tabagiques, endogènes et environnementaux jouent certainement un rôle déterminant dans le développement de la BPCO.

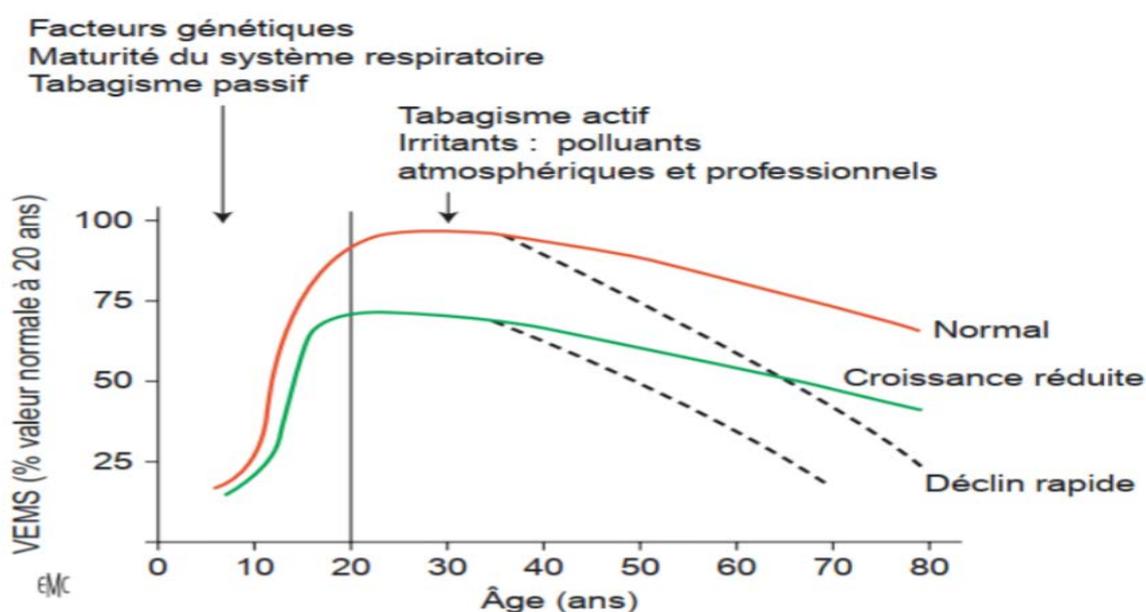


Figure 2 : (courbe de Fletcher) représentant les facteurs pouvant favoriser le déclin de VEMS et le développement d'une BPCO.

Le tabagisme est la première cause de BPCO. Cependant, des facteurs génétiques, environnementaux et alimentaires contribuent à l'étiologie de cette maladie.

Les causes de la BPCO sont très différentes d'une zone géographique à l'autre. Dans les pays à revenu élevé ou intermédiaire, le facteur de risque le plus important est la fumée du tabac, tandis que dans les pays à faible revenu, c'est l'exposition à la pollution de l'air des habitations, résultant par exemple de l'utilisation de biocombustibles pour la cuisine et le chauffage, qui est responsable de la charge de la morbidité due à la BPCO.

Les autres facteurs de risque associés à la BPCO comprennent les poussières et produits chimiques en milieu professionnel (tels les vapeurs, produits irritants et fumées), en milieu agricole (céréales, élevage) et des infections fréquentes des voies respiratoires inférieures au cours de l'enfance.

1. Facteurs de risque Exogènes

A. Le tabagisme

Le tabagisme actif est considéré comme la première cause de BPCO, le facteur de risque le mieux étudié et son association avec la BPCO est bien établie ; mais la fraction imputable au tabac varie grandement suivant les études, de 9,7 à 97,9 %. Il existe une relation dose-effet entre le tabagisme et la BPCO.

Cependant, un nombre croissant d'études ont fait état d'une prévalence non négligeable de la BPCO chez les non-fumeurs. En effet, la prévalence de la BPCO chez les non-fumeurs rapportant des symptômes respiratoires chroniques est plus élevée chez les femmes exposées au tabagisme passif que chez les hommes exposés au même risque. Aussi, le tabagisme passif est responsable d'une mortalité élevée chez les femmes exposées.

Le tabagisme passif peut également contribuer aux symptômes respiratoires et à la BPCO en surchargeant les poumons en particules et gaz inhalés. Chez l'enfant, il existe une relation causale et dose dépendante entre l'exposition à un tabagisme passif et la présence d'une symptomatologie respiratoire avec diminution de la fonction respiratoire. Ces anomalies fonctionnelles pourraient favoriser, voire accélérer l'apparition d'une BPCO à l'âge adulte, surtout si un tabagisme actif s'y associe.

B. Exposition professionnelle

L'exposition prolongée et intense d'origine professionnelle (poussières végétales, minérales et industrielles, gaz, irritants, etc.), peut provoquer la BPCO, et ce, indépendamment du tabagisme actif. Par ailleurs, chez les fumeurs, le risque de développer la maladie en est augmenté.

Dans une enquête épidémiologique sur la bronchite chronique en milieu industriel, menée par Messadi, à Annaba en Algérie et ayant concerné les hommes seulement, il a été retrouvé une différence de prévalence très nette de bronchite chronique entre les sujets exposés à des nuisances industrielles et ceux qui ne l'étaient pas, avec respectivement 9,5% et 3,49%. La prévalence de la BPCO selon le critère spirométrique était de 5%.

L'exposition professionnelle aux vapeurs ou poussières inorganiques est la plus associée à la BPCO, particulièrement dans le secteur minier, la fonderiesidérurgie, dans les travaux publics, la maçonnerie, le textile (coton) et le soudage.

Aussi, L'agriculture doit être considérée également comme un facteur de risque d'obstruction non réversible des voies respiratoires, selon Lamprecht, qui retrouve une prévalence élevée de TVO dans une population d'agriculteurs.

Les détergents sont également incriminés comme facteur d'origine professionnelle avec un risque augmenté de BPCO chez les infirmières exposées aux désinfectants de surface dans une étude réalisée auprès de plus de 55000 infirmières aux Etats Unis (US Nurses Study II, 2009-2017) qui a conclu que l'exposition professionnelle régulière aux désinfectants de surface majore le risque de BPCO.

D'après l'ATS, l'exposition professionnelle représenterait 10 % à 20 % des symptômes ou anomalies fonctionnelles compatibles avec une BPCO, mais le rôle de l'exposition professionnelle, en tant que facteur de risque de la BPCO, est mal évalué selon plusieurs études

C. Pollution intérieure

Actuellement, la pollution de l'air intérieur est classée comme le dixième facteur de risque évitable contribuant au fardeau mondial de la morbidité. Par ailleurs, l'utilisation domestique de bois et de charbon a été impliquée dans la dyspnée sifflante.

D'autres études ont relié la présence de cuisinières et chauffages à gaz, source de NO₂ avec l'excès de symptômes respiratoires, dont la dyspnée chez l'adulte.

Il a été démontré également que l'exposition à la pollution atmosphérique des ménages était associée à une prévalence plus élevée de BPCO, en particulier chez les femmes et représenterait probablement un facteur de risque principal dans les pays à faibles revenus

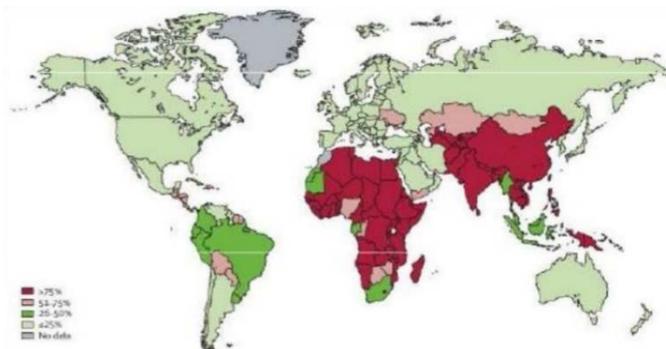
Il ne subsiste à ce jour plus aucun doute sur la nocivité du tabagisme passif et environnemental, qui constitue une autre source de particules respirables. Son effet a été bien évalué et il représente l'un des facteurs de risque de BPCO.

Bien que le CO n'ait habituellement pas d'effets sur le système respiratoire, des observations récentes ont montré une diminution de la fonction respiratoire parmi des adultes chinois lorsque la concentration en CO augmentait dans leur maison.

Les détergents domestiques sont également incriminés dans la genèse des maladies respiratoires obstructives, en l'occurrence, l'asthme et la BPCO.

La biomasse : La fumée de biomasse est une source de pollution de l'air intérieur résultant de la combustion de tabac, de bois ou d'autres combustibles végétaux. Cette combustion de la biomasse émet des particules d'hydrocarbures poly aromatiques pouvant être métabolisées en molécules oxydantes. Quarante pourcent des ménages dans le monde soit environ 3 milliards de personnes utilisent la biomasse et le charbon comme principale source d'énergie pour la cuisine, le chauffage et d'autres besoins domestiques.

L'Algérie était aussi classée parmi les pays utilisant la biomasse dans le monde, avec un taux supérieur à 75% des ménages (*Figure 3*). Ce taux est actuellement inférieur à 25%, à partir des années 2000, selon les estimations de l'OMS.



*Figure 3. Proportion de ménages utilisant le combustible biomasse pour cuisiner dans le monde.
Source OMS 2000*

L'exposition aux fumées de combustion dans les domiciles mal ventilés augmente le risque de BPCO qui s'élève proportionnellement au nombre d'années passées sans cheminée au domicile, alors qu'une étude cas témoins faite en Chine continentale a montré que l'exposition à d'autres polluants respiratoires à la maison, autres que le tabagisme, n'était pas significativement associée avec le diagnostic de la BPCO.

Ces biocombustibles brûlés dans des feux ouverts et des poêles traditionnels contribuent à plus d'un million de décès de personnes chaque année en rapport avec la BPCO.

Selon les estimations de l'OMS, la pollution de l'air des habitations résultant de la combustion du bois et d'autres biocombustibles tue chaque année deux millions de femmes et d'enfants. Les maladies associées à l'utilisation de combustibles solides sont essentiellement les infections respiratoires aiguës affectant les enfants âgés de moins de 5 ans, la BPCO et le cancer du poumon (utilisation du charbon seulement) affectant les femmes et les hommes âgés de 30 ans et plus.

D. Rôle de la taille des particules :

La taille et la concentration des particules jouent également un rôle dans la genèse de la BPCO. En effet l'exposition à la pollution de l'air par les ménages lors de la cuisson avec ce type de combustibles constitue un risque majeur pour la santé en Asie, en Afrique et en Amérique centrale et du sud. La concentration de particules de diamètre $< 2,5\mu\text{m}$ (PM_{2,5}) est une mesure importante pour évaluer le risque de maladies respiratoires aiguës. Mais des études épidémiologiques ont démontré une variation significative des concentrations de PM_{2,5} au niveau des ménages, de la communauté et du pays.

Cependant, il a été démontré dans la littérature une association variable entre l'utilisation domestique de biocombustibles solides (bois, fumier, résidus de récolte, charbon de bois et les maladies respiratoires et les effets de l'utilisation de carburants mixtes, des foyers améliorés et une cuisine séparée, cette variabilité est due aux méthodes utilisées pour la réduction de l'exposition à la fumée de biomasse qui sont différentes d'une étude à l'autre

L'exposition à la biomasse entraîne une inflammation au niveau de l'arbre bronchique par augmentation des neutrophiles et des cytokines retrouvés dans le lavage bronchiolo-alvéolaire, ce qui provoque une altération de la fonction respiratoire avec diminution du VEMS et du rapport VEMS/CVF, prédisposant à faire de l'asthme et également la BPCO.

E. Pollution atmosphérique

L'exposition à long terme à la pollution de l'air est un facteur important dans le développement de maladies respiratoires chroniques. Les données sanitaires des pays à bas ou à moyen niveaux socio-économique mettent en évidence l'émergence de pathologies

chroniques cardiorespiratoires reconnues sous la dépendance de facteurs de risque environnementaux, en rapport avec une détérioration de la qualité de l'air.

L'exposition chronique aux particules PM10, NO2 et le fait de vivre à proximité d'un grand axe routier pourraient augmenter le risque de BPCO et pourraient avoir un effet néfaste sur la fonction respiratoire

Afin d'évaluer le risque en rapport avec cette pollution de l'air dans l'agglomération d'Alger, une étude a été initiée par l'Institut National de Santé Publique (INSP) d'Algérie, dont l'objectif a été de quantifier l'importance de l'impact sanitaire de la pollution particulaire urbaine. Il a été démontré qu'une diminution des niveaux ambiants des PM10 s'accompagne d'un gain sanitaire important en termes de santé publique.

L'implication de la pollution atmosphérique dans la genèse de la maladie est difficile à démontrer en raison des différences dans la méthodologie entre les études. Cette différence est expliquée par la multitude de particules de gaz qu'il y a dans l'air extérieur et la difficulté de lier chacun d'eux à un symptôme respiratoire donné ou à une pathologie respiratoire donnée. Néanmoins, de nombreux travaux mettent en cause certains polluants extérieurs dans les altérations de la fonction respiratoire, notamment via le stress oxydatif. L'évidence que la pollution atmosphérique est un facteur de risque de BPCO s'appuierait sur des études épidémiologiques, physiopathologiques et génétiques mais il n'existe pas encore de lien de causalité directe.

F. Conditions socioéconomiques

Le statut socio-économique est l'un des déterminants les plus puissants de la santé. En effet, la prévalence et l'incidence de la BPCO sont étroitement liées aux CSE. Les déterminants utilisés sont l'éducation et le revenu du ménage. La majorité des études ont trouvé que les individus de CSE défavorables sont plus susceptibles de développer la BPCO que ceux de CSE plus élevées.

G. Régime alimentaire

Le régime alimentaire semble être un cofacteur important dans le développement de la BPCO, bien que les données soient encore rares. Des données expérimentales et épidémiologiques suggèrent les effets bénéfiques des vitamines antioxydantes.

Les résultats de l'étude MORGEN suggèrent des effets bénéfiques indépendants des fruits, des graines entières sur la BPCO qui sont largement additifs et ne peuvent pas être expliqués par les habitudes tabagiques.

Il existerait un rôle possible du Curcumine et du régime au curry et la fonction pulmonaire des personnes âgées asiatiques.

Il a été démontré en 2016, dans une étude iranienne, l'existence d'une relation entre les différents indices de qualité de l'alimentation et la gravité de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints de BPCO et que le régime alimentaire méditerranéen a été associé à une meilleure fonction respiratoire.

En outre, ces effets de l'alimentation sur la perturbation de l'état respiratoire sont plus marqués chez la femme, car l'état nutritionnel est souvent pire chez les femmes.

H. Altitude

L'altitude pourrait protéger contre les effets néfastes de la pollution, mais le sujet est controversé. Dans l'étude PLATINO, le risque de BPCO décroît avec l'altitude ; il a été constaté, alors que la ville la plus élevée et la plus polluée (Mexico), possède la plus faible prévalence de BPCO ; mais l'étude PREPOCOL a trouvé une tendance non significative à plus grande prévalence et de l'altitude plus élevée. Cette étude a été menée dans cinq villes de Colombie. Elle avait pour objectif l'étude de la prévalence de la BPCO à basse, moyenne et haute altitude.

Enfin, les connaissances des facteurs de risques de la BPCO évoluent et de nouveaux font leur apparition, tandis que le rôle d'autres facteurs de risque se confirme.

2. Facteurs de risque Endogènes

A. Génétique

Les prédispositions génétiques à développer certaines maladies peuvent diverger d'un individu à l'autre en fonction du sexe. Les variants génétiques ont un impact différent sur le niveau d'expression des gènes entre l'homme et la femme.

Il semblerait que de nombreux facteurs génétiques puissent constituer des risques au développement de la BPCO. Mais pour l'instant le seul facteur génétique prouvé, générant une BPCO est le déficit en alpha 1 anti trypsine (AAT), trouble génétique autosomique le plus courant chez l'homme. L'alpha1-antitrypsine est une enzyme sécrétée par le foie qui protège les poumons des oxydants comme les composés toxiques contenus dans la fumée de cigarette. C'est un déficit rare qui est responsable de moins de 1% des BPCO mais qui survient chez les jeunes adultes. Il existe de nombreuses mutations qui conduisent soit à une réduction des taux sériques d'alpha1-antitrypsine soit à une anomalie fonctionnelle de l'enzyme. Cette étiologie est la quatrième cause de transplantation pulmonaire. Il existe une interaction complexe entre l'exposition au tabac, les facteurs liés au genre, le taux sérique de l'AAT, l'état inflammatoire systémique et la fonction pulmonaire

Malgré les recommandations de l'ATS/ERS sur son diagnostic, le déficit en α 1- antitrypsine reste sensiblement sous-diagnostiqué. L'ATS / ERS recommande de tester les groupes à haut risque, tels que tous les cas de patients atteints de maladie pulmonaire obstructive, mais essentiellement les sujets âgés de moins de 45 ans qui ont tendance à présenter plus tôt un emphysème des lobes inférieurs

B. L'âge

Selon la plupart des études, la prévalence de la BPCO augmente avec l'âge et malgré qu'il soit souvent répertorié comme un facteur de risque de BPCO, il est difficile de savoir si le vieillissement en tant que tel (déclin physiologique du VEMS) conduit à la BPCO, ou bien, si l'âge reflète la somme des expositions cumulées tout au long de la vie.

C. Le sexe

Une grande susceptibilité chez la fille pour la BPCO semble commencer très tôt pendant l'enfance. Les femmes ont une plus grande sensibilité à la fumée de tabac donc plus à risque de développer une BPCO. A tabagisme égal, la BPCO est plus agressive chez les femmes que chez les hommes. La mortalité est plus élevée chez les femmes. Les causes ne sont pas encore connues

D. Croissance du poumon et développement

Une large étude méta analytique confirme une association positive entre le poids à la naissance notamment une naissance prématurée et certaines affections respiratoires de la petite enfance (surtout les 3 premières années) comme l'asthme et les infections respiratoires basses et le VEMS à l'âge adulte à cause d'une influence sur la maturité pulmonaire. Aussi l'exposition à la fumée du tabagisme passif pendant l'enfance a été associée à la BPCO et aux symptômes respiratoires à l'âge adulte.

E. Asthme

L'asthme a été identifié comme facteur de risque et peut évoluer vers la BPCO, particulièrement les asthmes chroniques, par l'implication probable des cellules inflammatoires dans le remodelage bronchique, par la sécrétion de TGF- β .

F. Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique a été identifiée également comme facteur de risque pouvant contribuer au développement d'une BPCO. L'hyperréactivité bronchique non spécifique est présente chez deux tiers des patients BPCO environ. Sa présence et sa sévérité sont associées à un déclin plus rapide du volume expiratoire maximale seconde (VEMS), particulièrement chez les sujets qui continuent à fumer. Le mécanisme exact de son imputabilité reste encore incertain, du fait que l'hyperactivité, peut être induite par le tabagisme et pourrait même être considérée comme une maladie bronchique liée au tabagisme.

G. Vitamine D

Il a été observé une association entre les taux plasmatiques de 25(OH) D les plus bas et un déclin rapide de la fonction pulmonaire ainsi qu'en analyses prospectives, un risque plus important de BPCO. Par ailleurs, certains allèles de la vitamine D binding protein pourraient être associés à une modification du risque de BPCO.

V. Rappel anatomique et physiologique de l'appareil respiratoire

respiratoire

1. Les voies aériennes

L'appareil respiratoire est divisé en :

- Voies aériennes supérieures avec le nez, le pharynx et le larynx.
- Voies aériennes inférieures avec :
 - Les voies aériennes extra-pulmonaires avec la trachée et les bronches souches.
 - Les poumons avec les voies aériennes intra-pulmonaires et l'espace alvéolaire.

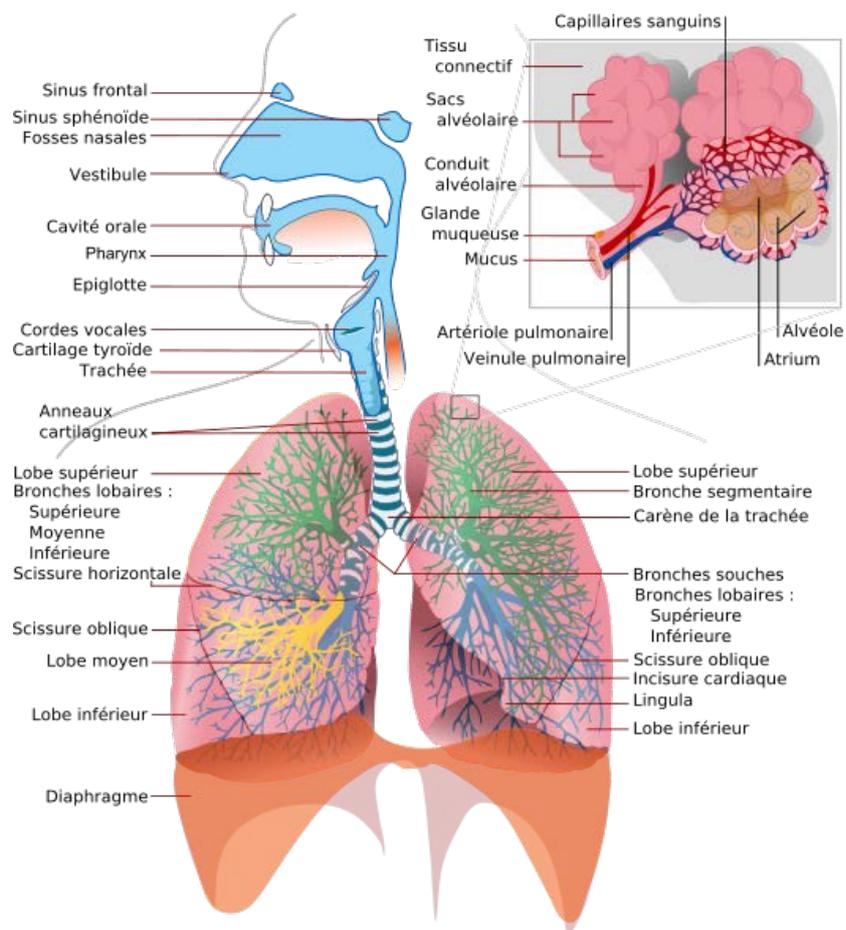


Figure 4. Anatomie de l'appareil pulmonaire

2. Les poumons

Les poumons sont deux organes spongieux et élastiques essentiels de l'appareil respiratoire, c'est là où se déroule l'hématose plus précisément au niveau des alvéoles pulmonaires. Ils sont situés dans la cage thoracique, au-dessus du diaphragme. Les poumons sont enveloppés et protégés par une séreuse la plèvre. Elle est constituée de deux feuillets, l'un viscéral qui tapisse la surface du poumon et l'autre pariétal qui recouvre la face interne de la cage thoracique. Ces deux feuillets sont séparés par un espace nommé la cavité pleurale contenant un film liquide permettant le glissement en douceur des poumons à l'intérieur de la cage thoracique lors des mouvements respiratoires.

Chacun des deux poumons est divisé en lobes : trois pour le poumon droit et deux pour le poumon gauche. Chaque lobe est divisé en segment et chaque segment est constitué d'unités encore plus petites les lobules pulmonaires. Ces derniers constituent les unités fonctionnelles du poumon. Toute cette structure interne du poumon est en étroite relation avec les subdivisions bronchiques.

3. L'arbre bronchique

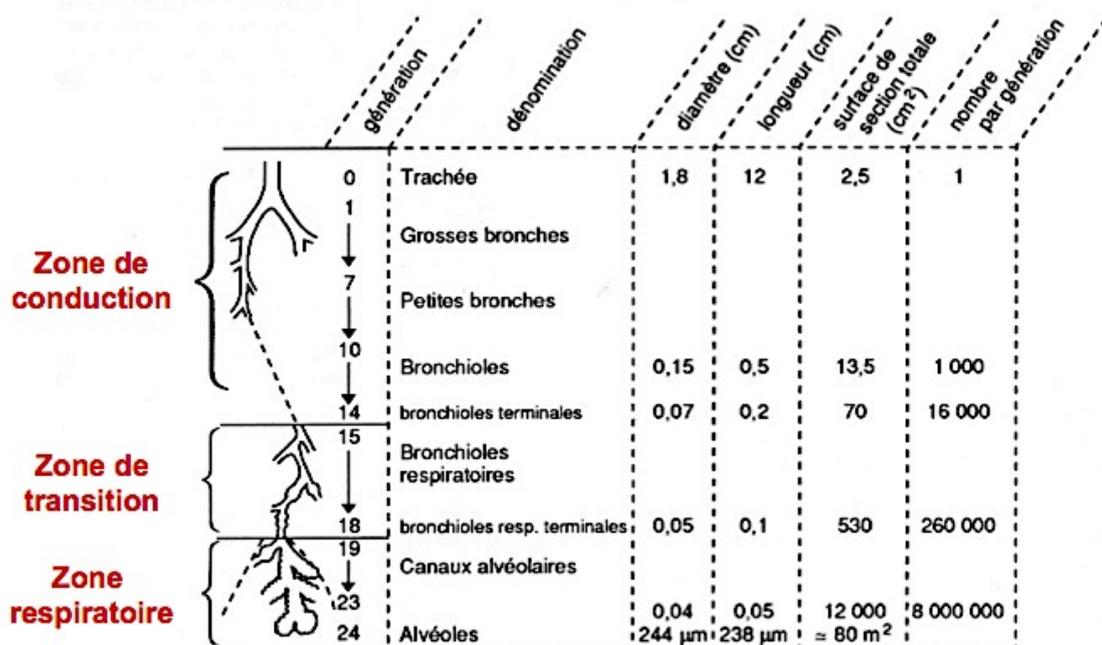


Figure 5. Anatomie fonctionnelle de l'arbre tracheo-bronchique

D'un point de vue physiologique on peut le diviser en 3 zones :

A. Zone de conduction :

A partir de la trachée, les voies aériennes se divisent de façon dichotomique mais asymétriquement. On distingue :

- Les deux bronches souches (grosses bronches) qui résultent de la dichotomie trachéale.
- Les cinq bronches lobaires (petites bronches) dont chacune est en relation avec une structure pulmonaire nommée lobe pulmonaire.
- Les vingt bronches segmentaires (petites bronches) dont chacune pénètre dans une structure pulmonaire nommée segment pulmonaire.
- Les bronchioles lobulaires dont chacune pénètre dans une structure pulmonaire nommée lobule pulmonaire.
- Et les bronchioles terminales au sein du lobule pulmonaire

B. Zone de transition :

Elle correspond aux bronchioles respiratoires partiellement alvéolées issues des subdivisions des bronchioles terminales. Elles participent non seulement à la conduction de l'air mais aussi aux échanges.

C. Zone respiratoire :

Elle correspond aux territoires alvéolaires comprenant les canaux alvéolaires ultimes ramifications des bronchioles respiratoires et les alvéoles entourant ses canaux.

Cette association forme des sacs alvéolaires.

La zone de transition et la zone respiratoire correspondent au tissu fonctionnel du poumon le parenchyme pulmonaire.

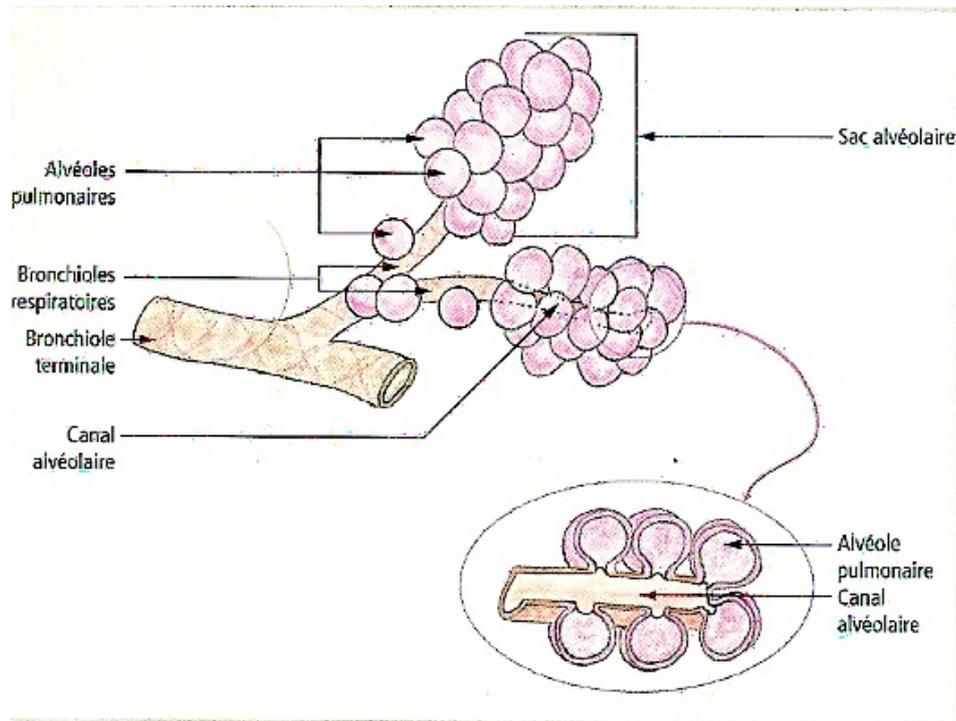


Figure 6. Partie distale de l'arbre bronchique

Les bronches et les bronchioles :

La structure histologique de la paroi, en partant de la lumière, est formée d'une muqueuse et d'une sous muqueuse dont la répartition varie parallèlement à la diminution de leur calibre de la trachée à la bronchiole afin de s'adapter au mieux à leur fonction de conduction et de conditionnement de l'air.

- *La muqueuse bronchique* est composée d'un épithélium de type respiratoire reposant, par l'intermédiaire d'une membrane basale, sur un chorion formé de tissu conjonctif, de fibres élastiques, de collagènes, de fibroblastes et de cellules de l'immunité telles que les lymphocytes et les plasmocytes sécrétant des immunoglobulines de type A (IgA).

L'épithélium est composé de 5 types de cellules principales :

-Les cellules ciliées qui jouent un rôle important dans l'épuration pulmonaire en assurant la clairance muco-ciliaire. Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'épithélium des bronches et des bronchioles.

-Les cellules caliciformes qui participent à la formation du mucus (10%). Leur nombre diminue parallèlement au calibre des bronches. Elles ne sont plus présentes dans les bronchioles.

-**Les cellules basales** sont situées dans la partie profonde de l'épithélium et sont importantes dans le renouvellement cellulaire de l'épithélium.

-**Les cellules neuroendocrines** sont rares mais elles sembleraient intervenir dans la réponse inflammatoire.

-**Les cellules de Clara** localisées uniquement au niveau des bronchioles et notamment des bronchioles respiratoires. Ce sont des cellules de transition entre les cellules des voies de conduction et celles de la zone d'échange.

Elles ont pour fonction le renouvellement des cellules bronchiolaires et alvéolaires et la sécrétion de protéines du surfactant alvéolaire.

L'épithélium diminue d'épaisseur parallèlement au calibre des bronches. On passe d'un épithélium pseudo-stratifié dans les bronches à un épithélium uni-stratifié dans les bronchioles respiratoires.

La sous-muqueuse dont l'épaisseur diminue parallèlement au calibre des bronches est composée d'un tissu conjonctif et élastique, de fibres musculaires et plus ou moins de fibres cartilagineuses et de glandes sero-muqueuses s'ouvrant dans la lumière bronchique par l'intermédiaire d'un canal excréteur produisant plus de 90% du mucus bronchique.

Au niveau des bronches intra-pulmonaires, la couche cartilagineuse est fragmentée en différentes plaques irrégulières contrairement à la trachée où elle est formée d'un empilement d'anneaux. Elle assure la rigidité de l'arbre bronchique. Les fibres musculaires se détachent progressivement de la structure cartilagineuse.

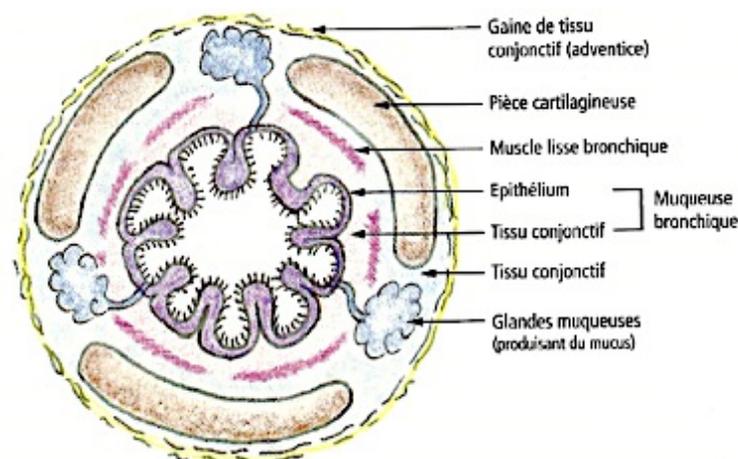


Figure 7. Structure de la paroi d'une bronche

Au niveau des bronchioles, les éléments cartilagineux disparaissent ainsi que les glandes et les fibres musculaires forment de véritables anneaux concentriques capables de régler le calibre des conduits. Ce phénomène de bronchomotricité est dépendant du système nerveux végétatif. Le système parasympathique est bronchoconstricteur et le système sympathique est bronchodilatateur. L'innervation sympathique est plus faible que l'innervation parasympathique.

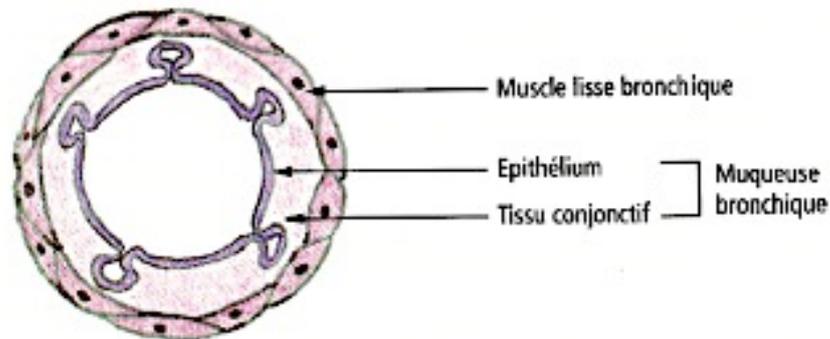


Figure 8. Structure de la paroi d'une bronchiole

Les alvéoles

Les alvéoles pulmonaires sont des renflements sphériques et creux d'un diamètre d'environ 250 μm . Leur nombre est d'environ 300 millions qui représente une surface d'échange de 150m².

Elles sont formées d'une paroi épithéliale mince, dépourvue de fibres musculaires et de cils, afin de faciliter les échanges gazeux. L'épithélium alvéolaire est constitué de deux types de cellules :

- Les pneumocytes de type I qui représente 97% de la surface alvéolaire. Elles sont incapables de se diviser. Elles sont très sensibles aux agressions et aux toxiques.
- Les pneumocytes de type II qui sécrètent un surfactant dans la lumière alvéolaire permettent de diminuer la tension superficielle air/liquide à la surface des alvéoles. Cela facilite l'expansion des alvéoles lors de l'inspiration et évite qu'elles se collabent en fin d'expiration. Elles interviennent aussi dans le système immunitaire pulmonaire. Et elles sont capables de se diviser et de se différencier en pneumocytes de type I afin de régénérer l'épithélium lorsqu'il est lésé.

Dans la lumière alvéolaire on retrouve de l'air et des cellules telles que des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, immergées dans le surfactant au contact de l'épithélium. Extérieurement, l'épithélium alvéolaire est accolé à l'endothélium des capillaires sanguins formant ainsi la membrane alvéolo-capillaire. Cette membrane très mince permet les échanges rapides d'oxygène et de dioxyde de carbone entre un compartiment liquide (sang) et un compartiment gazeux (alvéole).

Si l'épithélium n'est pas au contact des capillaires alors il repose sur le tissu conjonctif de soutien appelé matrice extracellulaire, formé de fibres de collagène, de fibres d'élastines et de différentes cellules comme des fibroblastes, des macrophages, des lymphocytes.

Ce tissu contribue aux propriétés élastiques du poumon. Toute cette partie externe de l'épithélium alvéolaire représente l'espace inter-alvéolaire.

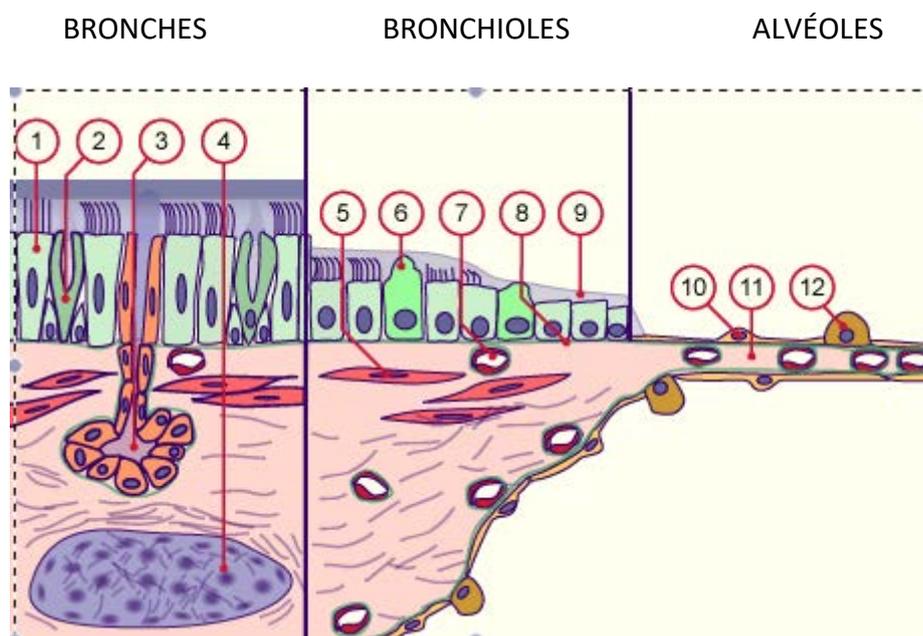


Figure 9. Les différences de structure de la paroi des bronches, des bronchioles et des alvéoles

1 épithélium cilié	7 capillaires
2 cellules caliciformes	8 membranes basales
3 glande sero-muqueuse	9 surfactant
4 cartilage	10 pneumocytes type I
5 musculature	11 tissus conjonctifs
6 cellules de Clara	12 pneumocytes type II

4. Mécanismes de défense pulmonaire :

La protection des poumons vis-à-vis des agressions de l'environnement se fait à trois niveaux :

- Dans les voies aériennes supérieures, l'air qui pénètre par le nez est réchauffé, humidifié et dépoussiéré. Cette régulation se poursuit tout au long de la trachée et des bronches.
- Dans la trachée et les bronches, grâce au transport muco-ciliaire les microorganismes et particules nocives sont remontés vers l'oropharynx et déglutis.

Si la production de mucus est trop importante, ils sont en partie expectorés. Eternuer, se moucher ou tousser sont donc des moyens naturels d'éliminer les sécrétions. Au niveau de la muqueuse des bronches et des bronchioles, les cellules épithéliales constituent d'une part une barrière physique et d'autre part elles participent activement dans le contrôle des mécanismes inflammatoires pour neutraliser les toxines, les virus et les bactéries.

- Dans les alvéoles pulmonaires, les macrophages digèrent les particules et les microorganismes grâce aux enzymes qu'elles contiennent. D'autres cellules comme les neutrophiles, les éosinophiles et les lymphocytes participent à la défense immunitaire.

5. Les muscles respiratoires :

Les mouvements respiratoires (renouvellement de l'air dans les poumons) se font grâce à la contraction et au relâchement de certains muscles. Le diaphragme qui sépare la cage thoracique de l'abdomen est le muscle le plus important de la respiration. Il assure à lui seul la mobilisation des trois quarts de l'air inspiré lors d'une respiration de repos. D'autres muscles interviennent comme les muscles intercostaux, les muscles scalènes, les muscles abdominaux, les muscles sternocléido-mastoïdiens.

6. Le fonctionnement du système respiratoire :

L'oxygène, contenu dans l'air, est un gaz indispensable à notre organisme pour vivre. Il permet de produire l'énergie dont les cellules ont besoin pour fonctionner. En contrepartie les cellules libèrent un gaz toxique, le dioxyde de carbone, qui doit être

éliminé. Le rôle de l'appareil respiratoire est de permettre l'échange d'oxygène et de gaz carbonique entre les alvéoles et le sang contenu dans les capillaires sanguins pulmonaires.

Le sang sortant des poumons est enrichi en oxygène et est distribué à l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire d'une double pompe le coeur.

Le rôle et le fonctionnement du système respiratoire et du système cardiovasculaire sont étroitement liés.

Toute atteinte de l'un de ces systèmes aura des répercussions sur le fonctionnement de l'autre.

A. La ventilation pulmonaire

Elle permet de renouveler les gaz respiratoires présents dans les alvéoles pulmonaires par les mécanismes d'inspiration et d'expiration.

A l'inspiration, le diaphragme et les muscles intercostaux se contractent. L'inspiration est donc une phase active. Cela entraîne une augmentation du volume de la cage thoracique.

Etant donné que la paroi de la cage thoracique est reliée aux poumons par la plèvre, ces derniers vont à leur tour se distendre provoquant ainsi une diminution de la pression intra-pulmonaire. Celle-ci devenant inférieure à la pression atmosphérique l'air entre dans les poumons.

A l'expiration, les muscles inspiratoires principaux se relâchent. L'expiration est donc une phase passive sauf lors d'un effort ou lors d'une expiration forcée où les muscles abdominaux se contractent rendant l'expiration active. Cela entraîne une diminution du volume de la cage thoracique. Grâce à la plèvre et à la rétractibilité naturelle du poumon, ces derniers diminuent de volume engendrant une augmentation de la pression intra-pulmonaire.

Celle-ci devenant supérieure à la pression atmosphérique, l'air riche en dioxyde de carbone contenu dans les alvéoles est rejetée vers le milieu extérieur.

L'entrée et la sortie de l'air dans les poumons dépendent aussi des résistances à l'écoulement de l'air rencontrées dans les conduits aériens.

B. L'hématose

Les échanges gazeux entre les alvéoles et le sang s'effectuent au niveau des membranes alvéolo-capillaires. Cela permet la transformation du sang non hématosé en sang hématosé.

L'oxygène et le dioxyde de carbone diffusent d'un compartiment à un autre au travers de la membrane selon leur gradient de pression.

La pression partielle de l'oxygène dans l'air alvéolaire étant supérieure à celle présente dans le sang, l'oxygène diffuse du compartiment alvéolaire vers le sang jusqu'à l'équilibre.

Et inversement pour le dioxyde de carbone, sa pression partielle étant supérieure dans le sang par rapport à l'air alvéolaire, le dioxyde de carbone diffuse du sang vers le compartiment alvéolaire.

Pour que l'hématose se déroule de façon optimale 3 conditions sont nécessaires :

- L'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire afin d'offrir aucune résistance à la diffusion des gaz respiratoires.
- Une surface d'échange étendue (les alvéoles représentent une surface d'environ 150 m²).
- Un bon équilibre entre la ventilation et la perfusion dans les alvéoles pulmonaires.

VI. La physiopathologie

La BPCO est la conséquence de multiples agressions environnementales dont le tabac est de loin le principal agresseur, survenant dans un contexte de susceptibilité génétique particulier.

La baisse des débits bronchiques est la conséquence des lésions pulmonaires qui obstruent les voies aériennes et engendrent des destructions emphysémateuses du parenchyme pulmonaire responsables d'une part d'une augmentation des résistances des voies aériennes et d'autre part d'une diminution de la rétraction élastique du poumon.

Les modifications de l'architecture normale du poumon touchent tous les compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO c'est-à-dire les bronches, les bronchioles, les alvéoles et la vascularisation pulmonaire. Mais le siège principal de l'obstruction bronchique se trouve au niveau des voies aériennes distales comprenant les bronchioles de moins de 2 mm jusqu'aux alvéoles.

Quand la maladie progresse, des anomalies apparaissent au niveau de la circulation pulmonaire, du cœur et des muscles respiratoires.

1. Mécanismes d'apparition et d'évolution de la BPCO

Plusieurs processus interagissant entre eux ont été identifiés comme étant à l'origine de l'apparition des lésions bronchiques et pulmonaires dans la BPCO.

A. Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique

« Le tabagisme induit chez un peu plus de 20% de ceux qui s'y adonnent une réponse inflammatoire anormale du tissu broncho-pulmonaire qui entrainera destruction, remodelage et incapacité fonctionnelle respiratoire ».

— Immunité innée et adaptative dans l'initiation et la persistance de l'inflammation

L'inhalation de gaz et de particules nocives au contact de l'épithélium bronchique et alvéolaire provoque l'activation des mécanismes de l'immunité innée pulmonaire et aussi adaptative.

Les cellules épithéliales des voies aériennes de conduction et les macrophages alvéolaires activés vont alors synthétiser des médiateurs de l'inflammation tels que le leucotriène B4 (LTB4) et des chimiokines dont l'interleukine 8 (IL-8) (figure 10).

Ces deux puissants médiateurs chimiotactiques vont ainsi provoquer le recrutement dans les voies aériennes et le tissu pulmonaire de cellules inflammatoires.

Les principales cellules inflammatoires retrouvées chez les patients atteints de BPCO sont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (immunité innée) et les lymphocytes T en particulier CD8+.

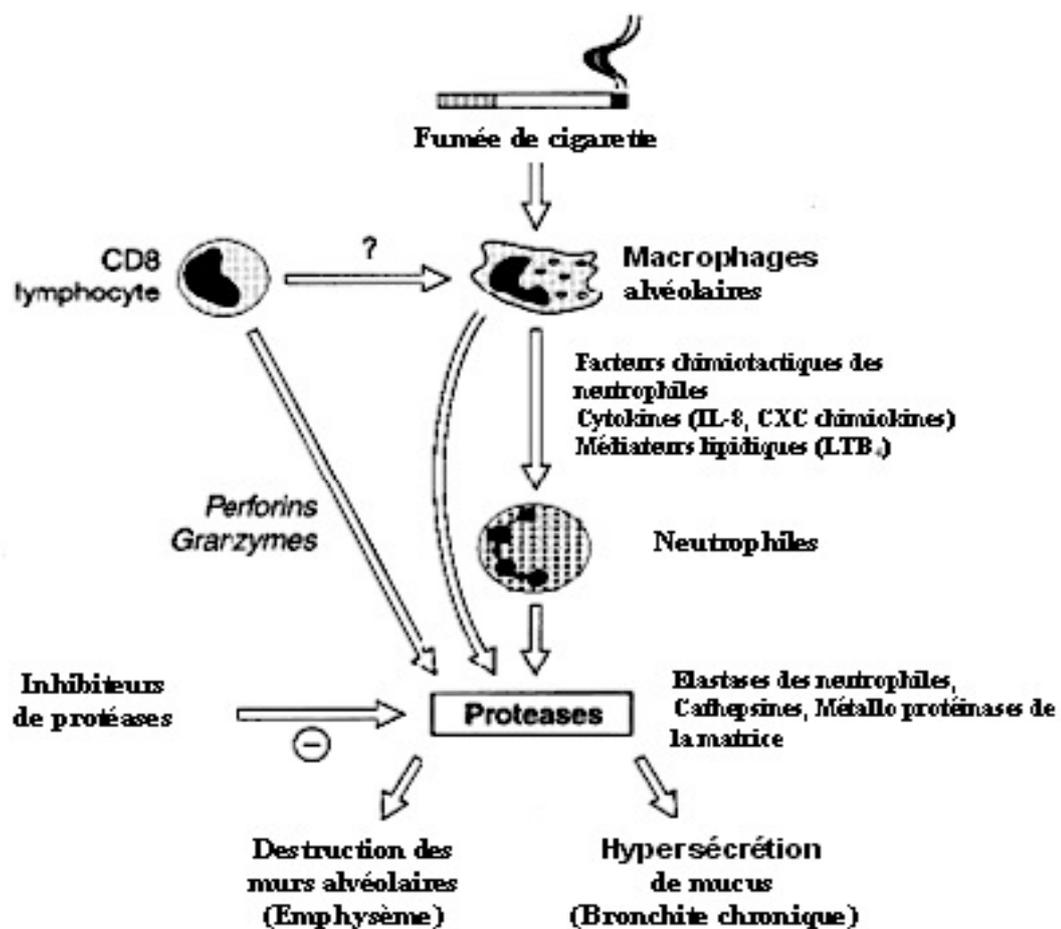


Figure 10. Mécanisme de l'inflammation

Les macrophages : Leur nombre est fortement augmenté dans les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire et le lavage broncho-alvéolaire. Leur nombre est corrélé à la sévérité de l'atteinte respiratoire. Ils proviennent des monocytes du sang qui se différencient dans le tissu pulmonaire. Les macrophages sont les cellules centrales de l'inflammation chronique. Une fois activés par les composants de la fumée de cigarette, ils synthétisent et

libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNFalpha (tumor necrosis factor alpha), IL-8 et des médiateurs lipidiques (le LTB4) permettant de recruter et stimuler d'autres cellules inflammatoires comme les neutrophiles (*figure 10*) et les lymphocytes.

Ils sécrètent aussi des substances cytotoxiques (protéases, radicaux libres) sources de fibrose et de remodelage de la matrice extracellulaire. Les macrophages sont source d'enzymes élastolytiques telles que les cathepsines et les métalloprotéinases (MMP) matricielles. La MMP1 détruit le collagène, la MMP9 agit sur les fibres élastiques et la MMP12 a une activité très puissante dans la destruction du tissu pulmonaire.

Les polynucléaires neutrophiles : Ils sont augmentés dans les expectorations de patients atteints de BPCO. Leur nombre est corrélé à la gravité de la BPCO. Les neutrophiles en libérant des protéases telles que les élastases (élastase neutrophile), des MMP (*figure 10*), des cathepsines ainsi que des oxydants et des peptides toxiques (les défensives) contribuent très tôt aux altérations tissulaires de la BPCO. L'activité élastase des neutrophiles mesurée dans le sang et dans le lavage bronchoalvéolaire est en effet fortement augmentée chez les patients souffrant de BPCO.

Les lymphocytes : ils sont en nombre augmentés dans les voies respiratoires terminales des patients emphysémateux. La population CD8 cytotoxique est particulièrement élevée alors que les CD4 le sont de façons moins marquées. Il est vraisemblable que les lymphocytes CD8 soient attirés dans les tissus pulmonaires par des chimiokines produites par les macrophages, voire les cellules épithéliales.

Comme pour les macrophages et les neutrophiles le taux de CD8 est corrélé à la sévérité du syndrome obstructif mais aussi à la sévérité de l'emphysème.

Les cellules T CD8+ une fois activées peuvent provoquer une cytolysse et une apoptose des cellules épithéliales alvéolaires en libérant la perforine (molécule cytolytique utile pour la granzyme), la granzyme (enzyme serine protéase).

et le TNF-alpha. Les lymphocytes libèrent aussi différentes cytokines qui vont exercer une activité sur d'autres cellules comme les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes.

D'autres cellules inflammatoires sont présentes comme les éosinophiles dont le rôle dans la BPCO est encore incertain. Contrairement à l'asthme elles ne sont retrouvées que lors

des phases d'exacerbation de la BPCO et sous forme dégranulée comme en témoigne la présence de protéines éosinophiliques dans les expectorations.

Les cellules dendritiques sont augmentées dans l'épithélium bronchique et sembleraient contribuer à la pathogénie de la BPCO car ces cellules constitueraient le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Lorsque l'obstruction bronchique est sévère on retrouve en plus des cellules précédemment décrites, des îlots lymphoïdes péri-bronchiolaires composés de lymphocytes B et T témoignant aussi de l'existence d'une réponse immune acquise. L'infiltration des voies aériennes par les cellules inflammatoires augmente quantitativement avec la sévérité de la BPCO.

— Inflammation différente de celle de l'asthme

Ces deux maladies ont en commun une inflammation chronique pulmonaire mais le profil de la réaction inflammatoire est différent : les cellules et les médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire sont différents

Tableau 1. Cellules et médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire de l'asthme et la BPCO

Asthme= inflammation allergique	BPCO= inflammation neutrophile
Lymphocyte T CD4	Lymphocyte T CD8
Eosinophile	Neutrophile
Mastocyte	Macrophage
IL-4, IL-5, leucotriènes C4, D4, E4	IL-8, TNF-alpha, leucotriène B4

B. Remodelage des voies aériennes distales

L'inflammation des voies aériennes est responsable de modifications structurales de tous les compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO : les bronches, les bronchioles, le parenchyme pulmonaire et la vascularisation pulmonaire.

Mais le siège principal de l'obstruction bronchique se situe au niveau des bronchioles de diamètre inférieur à 2 mm jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Le rétrécissement du calibre de ces bronchioles, du principalement à l'épaississement de leur paroi et à la présence de bouchons de mucus dans la lumière bronchiolaire,

explique la majeure partie de l'obstruction bronchique mesurée par les épreuves fonctionnelles respiratoires chez les patients atteints de BPCO. La perte des attaches alvéolaires de ces bronchioles, due à la destruction des territoires alvéolaires (emphysème), provoque la fermeture prématurée de celles-ci lors de l'expiration forcée et contribue en partie à l'obstruction bronchiolaire.

— Augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchiolaire

L'augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchiolaire concerne les différentes sous-couches de la muqueuse dont l'épithélium et le chorion et le muscle lisse de la sous-muqueuse.

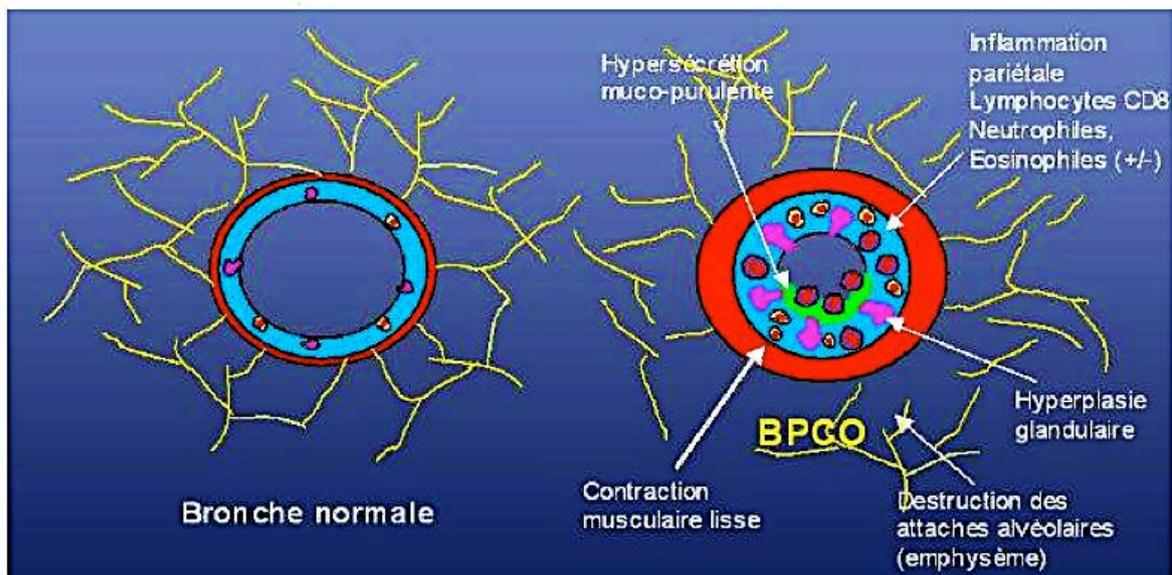


Figure 11. Les composantes de l'obstruction bronchique

•• Epithélium bronchiolaire

L'épaisseur épithéliale est augmentée en particulier chez les patients ayant une obstruction sévère. Les cellules ciliées sont de moins en moins nombreuses et remplacées par des cellules à mucus (hyperplasie des cellules caliciformes).

•• Fibrose péri bronchiolaire

L'atteinte bronchiolaire est caractérisée par le dépôt de matrice extracellulaire peribronchiolaire (au niveau de la partie externe de la paroi) constitué de fibres épaisses de collagène. Cette fibrose péribronchiolaire contribue significativement à l'épaississement de la paroi bronchiolaire (déterminant important de l'obstruction des bronchioles).

Les mécanismes conduisant à la fibrose péribronchiolaire restent mal identifiés. Deux hypothèses sont suggérées :

- L'hypothèse d'une cicatrisation anormale en réponse à la réaction inflammatoire.
- L'hypothèse d'une augmentation de la synthèse de facteurs de croissance profibrotiques tels que le transforming growth factor (TGF- β) et le connective tissue growth factor (CTGF).

— **Augmentation du tonus des muscles lisses**

La couche musculaire lisse est épaissie par une hypertrophie des cellules musculaires, sans augmentation de leur nombre. Cette hypertrophie joue un rôle modéré dans la fermeture des bronchioles contrairement à la maladie asthmatique où les anomalies du muscle lisse bronchique sont plus marquées.

— **Hypersécrétion de mucus : bouchons de mucus**

L'hypersécrétion de mucus survient à la fois dans les voies aériennes proximales et dans les voies aériennes distales. L'hypersécrétion de mucus a des conséquences différentes selon la localisation des lésions anatomiques.

La sécrétion de mucus dans les voies aériennes proximales par l'épithélium bronchique et les glandes sous muqueuse est associée à la toux et l'expectoration, indépendante de l'obstruction bronchique (elle peut survenir chez des patients ayant ou non une BPCO).

Dans les bronchioles de moins de 2mm, la présence de bouchons de mucus contribue à l'obstruction bronchique. La présence de bouchon de mucus dans les bronchioles n'est pas corrélée avec l'existence d'une bronchite chronique.

Ces bouchons de mucus sont formés par l'accumulation de glycoprotéines de haut poids moléculaire, les mucines dont les principales sont MUC5B et MUC5AC et contiennent aussi des cellules inflammatoires.

De nombreux stimulus présents chez les patients atteints de BPCO sont responsables d'une hypersécrétion des mucines par l'épithélium bronchiolaire : les médiateurs inflammatoires, les protéases (l'élastase), les oxydants...

— Perte des attaches alvéolaires

La perte des structures élastiques alvéolaires est bien connue dans l'emphysème et participe à l'obstruction bronchique via la diminution des forces de rétraction élastique qui s'exercent sur les bronchioles. Les bronchioles ont tendance à se fermer anormalement.

— Atteinte du parenchyme : mécanisme de l'emphysème

Les lésions du parenchyme sont essentiellement des lésions d'emphysème. Elles sont caractérisées par un élargissement des espaces aériens (au-delà des bronchioles terminales) avec destruction des parois alvéolaires sans fibrose alvéolaire. Il existe deux principaux types d'emphysèmes qui se distinguent par les zones du tissu pulmonaire qui sont détruites :

- **Emphysème centrolobulaire** : la destruction concerne uniquement le centre du lobule. Présence d'une hypoxémie précoce par effet « shunt » conséquence caractéristique de la présence de zones perfusées mais non ou mal ventilées. Il s'observe plus volontiers chez le tabagisme et/ou bronchitique chronique.

- **Emphysème panlobulaire** : l'ensemble des structures du lobule est touché (bronchiole respiratoire, alvéoles). Cette forme d'emphysème est observée notamment au cours du déficit héréditaire en alpha1-antitrypsine. Les conséquences ventilatoires de cet emphysème sont caractérisées par une hypoxémie précoce à l'exercice mais tardive au repos et une hypercapnie plus tardive que dans l'emphysème centrolobulaire.

Les deux types d'emphysème peuvent coexister au cours de la BPCO.

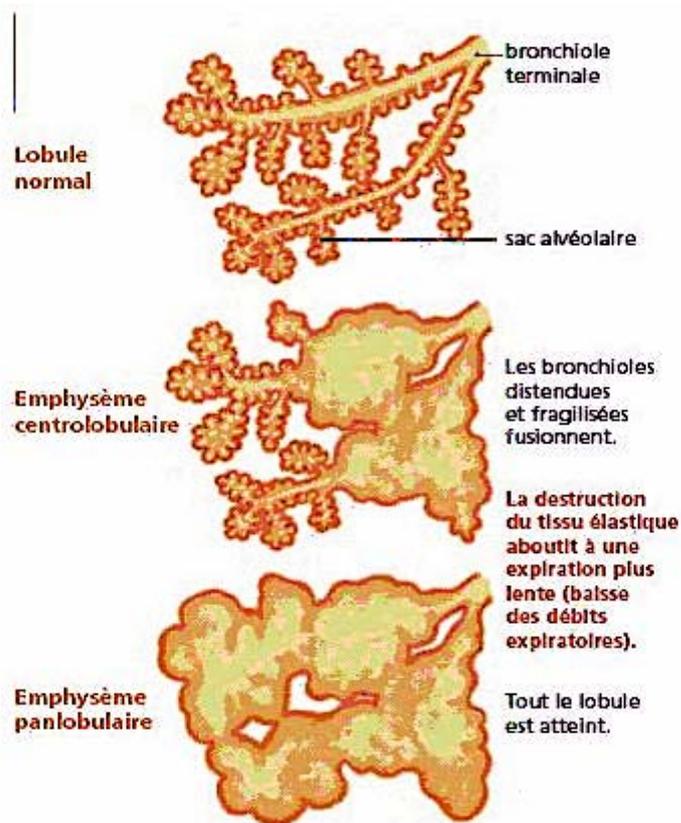


Figure 12. L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire

Les mécanismes de destruction des parois alvéolaires sont incomplètement élucidés et semblent dépendre de plusieurs facteurs. Mais deux hypothèses dominantes semblent expliquer les lésions parenchymateuses dans la BPCO :

⇒ **Le déséquilibre de la balance protéases/anti-protéases :**

Est lié à une augmentation des enzymes protéolytiques (élastase neutrophile, métalloprotéinases MMP9 et MMP12 de la matrice conjonctive alvéolaire) produites par les cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages) et/ou à un déficit en antiprotéases comme l'exemple de l'alpha1-antitrypsine qui inhibe plusieurs sérine-protéases (l'élastase neutrophile) et dont le rare déficit est responsable d'un emphysème précoce.

⇒ **Des anomalies au niveau des programmes de survie des cellules épithéliales alvéolaires et/ou des cellules endothéliales.**

Un déséquilibre entre la prolifération et la mort cellulaire pourrait rendre compte de la pathogénie de l'emphysème.

Des phénomènes d'augmentation de l'apoptose et des mécanismes d'auto-immunité (anti-élastine et anti-cellules épithéliales) ont été suggérés pour expliquer ce déséquilibre.

— **Atteinte vasculaire**

Il existe une inflammation et une infiltration vasculaire par des lymphocytes CD8+ et des macrophages qui participent au remodelage vasculaire. Certains facteurs endothéliaux favorisent l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et la fibrose des vaisseaux pulmonaires.

La destruction du lit vasculaire pulmonaire contribuerait à l'augmentation de la pression dans la circulation pulmonaire.

— **Différences histopathologiques avec l'asthme**

Les sites des lésions prédominants dans l'asthme et la BPCO sont différents. La plus grande différence observée est la non atteinte du parenchyme pulmonaire dans l'asthme.

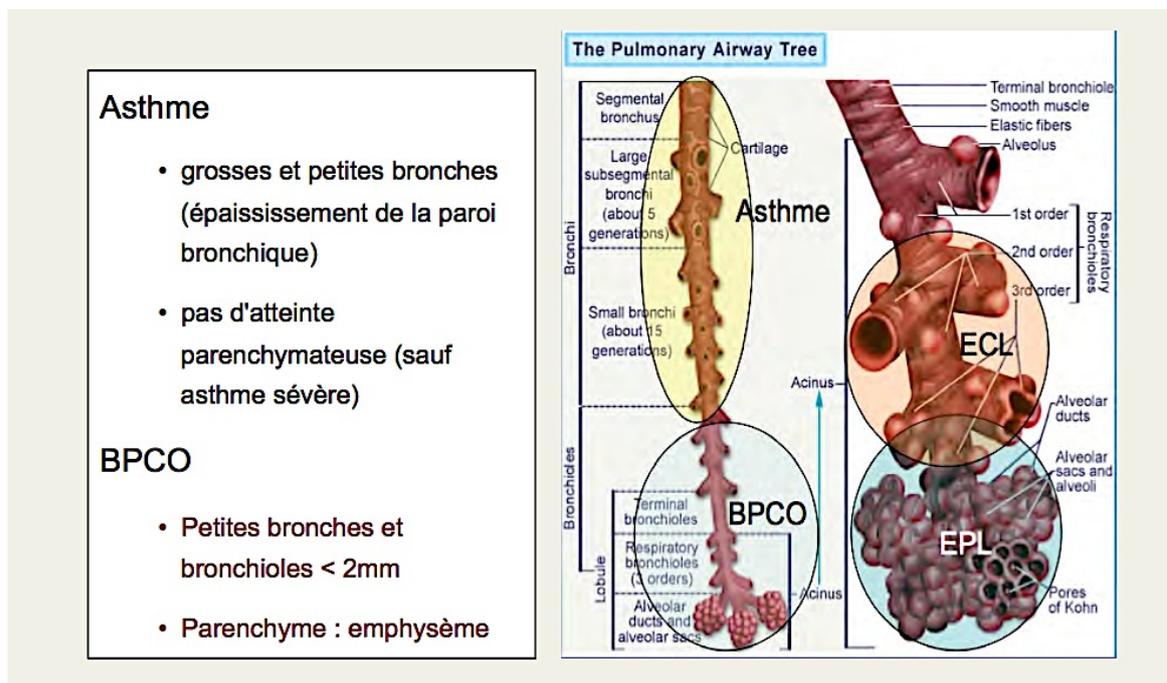


Figure 13. Sites des lésions dominantes dans l'asthme et la BPCO

Tableau 2. Résumé des différences histopathologiques majeures dans l'asthme et la BPCO

	ASTHME	BPCO
Inflammation sous muqueuse	Infiltration éosinophiles et mastocytes	Lymphocytes CD8+++, éosinophiles+, neutrophiles+++
Epaississement paroi voies aériennes	Grosses et petites voies aériennes	Prédominance petites voies aériennes
Epithélium	Fragile, dénudé	Métaplasie épidermoïde
Glandes sous muqueuse	hypertrophie	hypertrophie
Musculature lisse bronchique	Hyperplasie, hypertrophie	Normale ou hypertrophie
Espaces alvéolaires	Architecture conservée	Destruction
Vascularisation péri bronchique et peri bronchiolaire	Augmentation, vasodilatation	Diminution

C. Rôle du stress oxydatif

Le stress oxydatif représente un déséquilibre de la balance entre agents oxydants et antioxydants et ce au bénéfice des oxydants. Il tient une place importante dans la physiopathologie de la BPCO. Les oxydants, espèces oxygénées et azotées hautement réactives, exercent des effets délétères du fait de l'oxydation de protéines, des lipides, et de l'acide désoxyribonucléique. Les principaux sont pour l'oxygène : l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle OH^\bullet et pour l'azote : l'oxyde nitrique ($^\bullet NO$) et le dioxyde d'azote ($^\bullet NO_2$). Les radicaux libres d'oxygène et d'azote peuvent donner naissance à des espèces non radicalaires mais également réactives comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochlorique ($HOCl$) et les peroxynitrites ($ONOO^-$).

Ces oxydants proviennent en forte concentration de la fumée de cigarette (*figure 14*). D'autres sont générés par les particules inhalées ou libérés par les cellules inflammatoires activées telles que les macrophages et les neutrophiles (*figure 14*). L'inflammation joue un rôle important dans la genèse du stress oxydatif pulmonaire.

Pour s'opposer aux oxydants, un système d'antioxydants est présent dans l'organisme, y compris dans le poumon : mucines, acide urique, vitamine C, albumine et glutathion réduit. Mais ce système antioxydant semble dépassé chez les patients atteints de BPCO.

En effet, de nombreuses analyses ont relevé une nette augmentation des espèces réactives de l'oxygène au niveau des voies aériennes chez les fumeurs et chez le patient avec une BPCO, ainsi qu'une augmentation de produits de peroxydation des lipides. Ces augmentations sont encore plus marquées pendant les exacerbations.

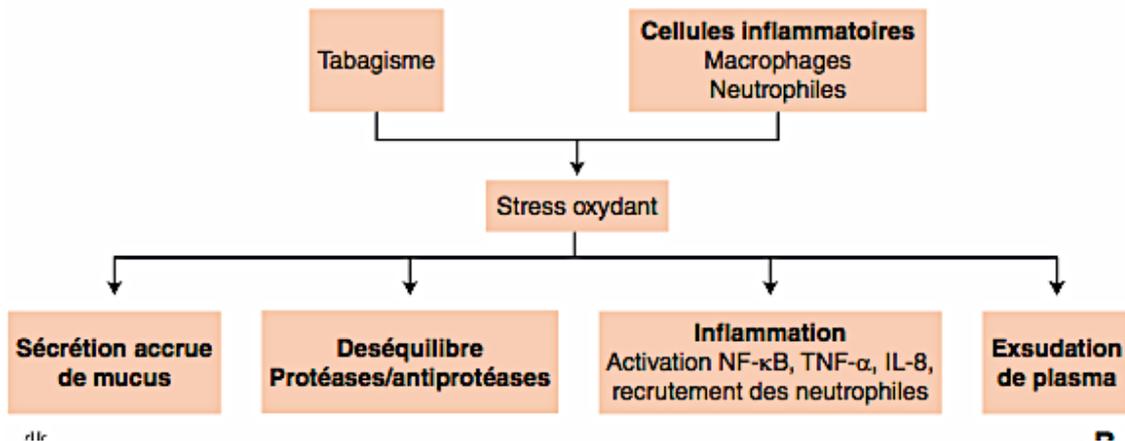


Figure 14. Rôle du stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO

L'intensité et la persistance sur le long terme du stress oxydatif peuvent être responsables de plusieurs actions néfastes sur les poumons (figure 14) et sembleraient être impliquées dans le phénomène de corticorésistance rencontré dans la BPCO :

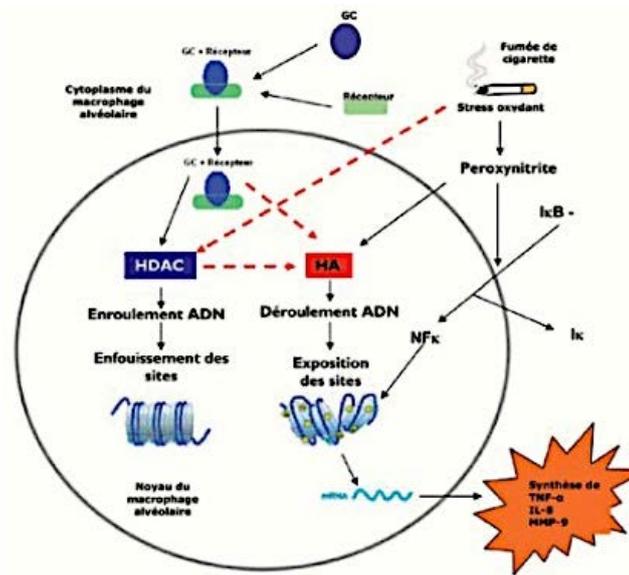
— **Actions directes :**

Les oxydants sont impliqués dans l'hypersécrétion de mucus, l'altération de la clairance muco-ciliaire (avec des risques infectieux augmentés), la destruction de la matrice extracellulaire et l'altération de la production d'élastine (emphysème) et l'apoptose des cellules endothéliales.

— **Actions indirectes :**

Il joue un rôle dans l'initiation et l'aggravation des phénomènes inflammatoires avec l'activation du facteur de transcription nuclear factor kappa B (NF-κB) qui induit la production du TNF-alpha et de chimiokines (interleukine 8). Et il participe au déséquilibre protéase/antiprotéase en activant des protéases et plus particulièrement les métalloprotéinases.

D. La corticorésistance:



GC : glucocorticoïdes, HDAC : histone dé-acétylase ;

HAT : histone acétyl-transférase ;

→ action inhibitrice, → action stimulante.

Les toxiques inhalés inhibent le système des histones dé-acétylases et activent celui des histones acétyl-transférases et le NF-κB. Ils permettent ainsi la transcription des sites ADN de synthèse de molécules pro-inflammatoires (TNF-α, IL-8, MMP-9) et diminuent l'action des corticoïdes.

Figure 15. Mécanisme de corticorésistance dans la BPCO d'après Barnes P.J

Le système enzymatique histone acétyl-transférase (HAT)/histone dé-acétylase 2 (HDAC2) est un mécanisme important qui intervient dans la régulation de la transcription de gènes codant pour les protéines de l'inflammation (voie NF-κB).

L'acétylation des histones via la HAT permet de dérouler les séquences d'ADN codant les gènes pro-inflammatoires qui sont alors accessibles aux facteurs de transcription. Tandis que la HDAC2 intervient dans l'enroulement des séquences d'ADN, empêchant la synthèse de ces protéines inflammatoires. Au cours de l'inflammation, on observe une réduction de l'activité de l'HDAC2 et une augmentation de l'activité de HAT. Or, les corticoïdes ont la capacité de restaurer l'activité de la HDAC2 par rapport à celle de la HAT vraisemblablement par l'inhibition du NF-κB, renforçant ainsi leur rôle anti-inflammatoire.

Mais d'après des études, la diminution de l'activité HDAC 2 présent au sein du tissu pulmonaire des patients atteints de BPCO n'est pas restaurée par l'activité des corticoïdes.

Cette résistance aux corticoïdes de l'inflammation rencontrée chez certains patients atteints de BPCO serait due d'après les études de Barnes à une persistance du déséquilibre du système enzymatique histone HAT/HDAC2, avec une diminution de l'activité de l'HDAC2, engendrée par des médiateurs du stress oxydatif.

E. De l'inflammation pulmonaire à l'inflammation systémique

Il est reconnu actuellement que l'inflammation dans la BPCO n'est pas limitée au poumon. D'ailleurs l'inflammation systémique augmente avec le temps et les exacerbations de BPCO. En 2004, le groupe de Vancouver a publié une revue systématique et méta-analyse qui établissait que chez les patients atteints de BPCO les taux plasmatiques de protéine C réactive (CRP), de fibrinogène, les leucocytes circulants et les taux sériques de TNF-alpha étaient en moyenne plus élevés que dans les groupes témoins de sujets en bonne santé, non obstructifs, fumeurs ou pas.

Mais une autre étude du groupe de Maastricht a montré que seuls 60% des patients BPCO en état stable présentaient une élévation de ces marqueurs de l'inflammation dans le sang.

Cela signifie que la BPCO n'est pas toujours associée à une inflammation systémique. Et qu'une susceptibilité génétique serait à l'origine de l'association d'une telle inflammation à la BPCO chez certains patients. De plus l'élévation de certains marqueurs de l'inflammation dans le sang comme la CRP peut être due à l'expression de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires.

La relation unissant inflammation pulmonaire et inflammation systémique n'est pas encore bien connue, même si la présence de marqueurs spécifiques de l'inflammation pulmonaire dans la circulation plaide plutôt en une dissémination de l'inflammation pulmonaire de la BPCO plutôt qu'une localisation pulmonaire due à une inflammation systémique. D'autres origines sont proposées comme :

- Le passage direct des gaz ou particules toxiques dans la circulation lors de leur inhalation.

2. Conséquences physiologiques

A. De l'obstruction bronchique à la dyspnée

Le trouble ventilatoire obstructif caractéristique de la BPCO est défini par une limitation des débits aériens expiratoires.

Cette limitation des débits expiratoires est liée à l'augmentation des résistances des débits aériens au travers de l'arbre bronchique et à une diminution de l'élastance pulmonaire, c'est-à-dire des forces élastiques exercées par le parenchyme pulmonaire sur les bronchioles pour les maintenir ouvertes. Les bronchioles ont tendance à se fermer anormalement lors de l'expiration.

Celle-ci va être responsable d'une distension pulmonaire. En effet, lorsque le sujet a besoin de ventiler plus intensément, les débits d'air qui traversent les bronches doivent être augmentés. Or, le sujet ne peut pas augmenter ses débits, il va donc ventiler à des volumes pulmonaires plus hauts (distension dynamique).

Cette distension permet donc de compenser la réduction des débits expiratoires mais au prix d'une augmentation de charge des muscles inspiratoires en particulier du diaphragme.

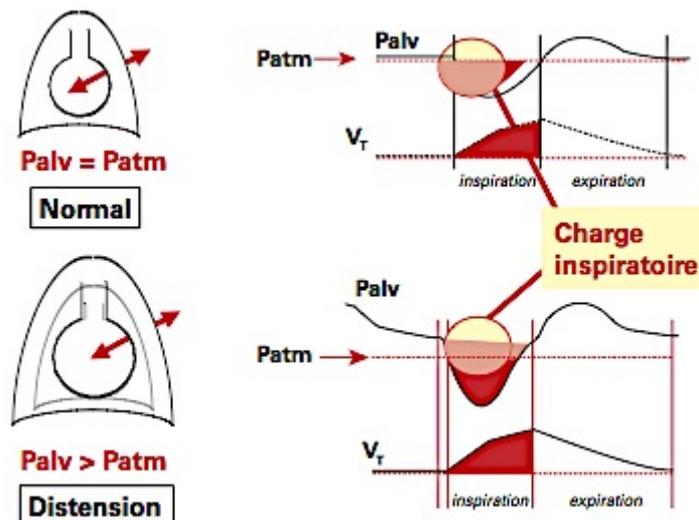


Figure 16. Conséquence mécanique de la distension au cours de la BPCO

La distension implique qu'à la fin d'une expiration le système respiratoire n'est pas revenu à son volume dit de relaxation (correspondant à l'équilibre des pressions alvéolaire et atmosphérique). La pression alvéolaire devient supérieure à la pression atmosphérique et

on parle alors de pression positive de fin d'expiration (PEEP). Les muscles inspiratoires doivent surmonter cette PEEP en début d'inspiration avant que leur contraction ne permette l'entrée d'un volume d'air. Cette charge inspiratoire supplémentaire ainsi que la réduction des capacités mécaniques fonctionnelles du diaphragme vont être responsables de dyspnée et d'une limitation de la capacité d'exercice.

B. Altérations des échanges gazeux et complications

Les lésions bronchiolaires et l'emphysème entraînent d'une part une désynchronisation entre la ventilation et la perfusion des alvéoles avec notamment l'apparition de zones perfusées, mal ventilées avec diminution des rapports ventilation/perfusion (effet shunt) et d'autre par une diminution de la surface d'échanges alvéolocapillaires. Ceux-ci vont entraîner une hypoxémie. Lorsque l'hypoxémie devient sévère et permanente on parle d'insuffisance chronique respiratoire et une hypercapnie peut se manifester. Des mécanismes d'adaptation tels qu'une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires et une augmentation de la viscosité sanguine (polyglobulie) se mettent en place pour compenser l'hypoxie alvéolaire. Lorsque l'hypoxémie devient chronique, la vasoconstriction hypoxémique, l'inflammation vasculaire et la destruction emphysémateuse du lit vasculaire pulmonaire vont entraîner une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et être à l'origine d'une complication fréquente de la BPCO : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Celle-ci va augmenter le travail du cœur droit et peut conduire par la suite à une hypertrophie ventriculaire droite appelée « cœur pulmonaire chronique » puis à une insuffisance ventriculaire droite.

VII. Diagnostic

Le diagnostic de BPCO est évoqué devant un ensemble d'éléments anamnestiques et cliniques. Le contexte d'intoxication tabagique ou d'exposition à un autre facteur de risque est fréquemment retrouvé et constitue un élément important à rechercher dans le diagnostic d'une BPCO. Ce diagnostic doit être confirmé par la spirométrie.

1. Signes cliniques

La symptomatologie des BPCO n'est pas univoque.

A. La dyspnée

La BPCO se caractérise par une dyspnée évoluant à bas bruit et longtemps négligée par le patient et son entourage.

Elle apparaît à un stade plus avancé de la BPCO. D'abord présente à l'effort physique, elle connaît une aggravation progressive, limitant le patient dans ses activités quotidiennes, puis elle s'installe au repos.

La dyspnée est un des facteurs principaux du handicap au cours de la BPCO altérant considérablement la qualité de vie.

De nombreux questionnaires permettent d'évaluer la dyspnée dont les échelles visuelles analogiques, l'échelle de Borg utilisées lors des tests d'exercice et les échelles catégoriques simple (Medical Research Council (MRC), échelle mMRC (Modified Medical Research Council), échelle New York Heart Association (NYHA)) et complexes (BDI : Baseline Dyspnea Index) utilisées pour quantifier la dyspnée dans la vie quotidienne. La plus utilisée dans la BPCO reste l'échelle du mMRC (tableau 1) basée sur la progression de la dyspnée d'effort.

Tableau 3. Echelle de dyspnée du mMRC ou échelle de Sadoul

STADE 1	Dyspnée pour des efforts soutenus (monté deux étages)
STADE 2	Dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
STADE 3	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
STADE 4	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
STADE 5	Dyspnée au moindre effort, à l'habillage ou à la parole

B. Toux et expectorations

La BPCO peut débuter par une symptomatologie de bronchite chronique. Celle-ci est définie par une toux accompagnée d'expectorations, pendant au moins 3 mois durant deux années consécutives. Le principal symptôme se limite longtemps à la présence d'une toux productrice quotidienne associée à une expectoration, sans autre cause identifiée. Cette toux apparaît progressivement chez le fumeur, surtout le matin au réveil et davantage l'hiver. Elle est souvent banalisée et ne fait pas l'objet d'une consultation. L'expectoration est translucide et de faible volume. La toux chronique et l'expectoration apparaissent souvent bien avant le développement d'une obstruction bronchique. Toutefois, les individus présentant une toux chronique et une expectoration ne développent pas forcément une BPCO. Et, il est important de rappeler que « l'existence d'une bronchite chronique n'est pas synonyme de BPCO : le pourcentage de patients atteints de BPCO sans toux ni expectoration varie de 26 à 90% selon les études ».

C. Les exacerbations

Les symptômes de fond de la maladie peuvent fluctuer, notamment lors des exacerbations, définies en 2006 par les experts du GOLD et adoptées par la communauté médicale : « Une exacerbation est un événement caractérisé par une modification plus importante que les variations quotidiennes habituelles de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations chez un patient atteint de BPCO. Cette modification est de survenue aiguë et peut justifier une modification du traitement de fond. ». IL s'agit d'un mode fréquent de découverte de la maladie, responsable d'hospitalisation avec une altération importante de la qualité de vie et d'une mortalité variable selon la sévérité de la BPCO.

D. Autres symptômes

En plus de la dyspnée, de la toux et des expectorations d'autres signes physiques et cliniques permettent schématiquement de distinguer deux catégories de patients:

La catégorie dite « **blue bloater** » correspondant à des patients plutôt corpulents, franchement hypoxémiques, cyanosés et présentant des signes de bronchite chronique (toux et crachats matinaux importants).

La catégorie dite « *pink puffer* » (type emphysémateux) correspondant à des patients maigres, non cyanosés (roses), distendus.

En pratique, les deux modèles sont souvent associés, en proportions variables d'un patient à l'autre.

- Encore plus tardivement et notamment lors des exacerbations on peut mettre en évidence : Un signe de Hoover témoignant d'une distension sévère.
- Des signes d'hypercapnie, d'hypertension pulmonaire, d'insuffisance ventriculaire droite (œdèmes des membres inférieurs).

Tous ces symptômes (toux, expectoration, dyspnée) et signes physiques sont peu performants pour poser le diagnostic d'une BPCO car ils sont inconstants, tardifs et peu spécifiques. Et ils sont le plus souvent sous-estimés par le fumeur. Il ne faut donc pas les attendre pour proposer une mesure du souffle à un sujet à risque. Tous les fumeurs ou les ex-fumeurs et les personnes exposés à des substances toxiques au niveau professionnel, âgés de plus de 40 ans, doivent être considérés comme patients à risque. Le diagnostic du syndrome obstructif qui définit la maladie ne peut être posé qu'après une exploration de la fonction respiratoire : la spirométrie.

D'autres symptômes sont fréquemment retrouvés dans la BPCO, comme les sifflements respiratoires et l'altération de l'état général. Certains symptômes sont en rapport avec les comorbidités qui constituent des facteurs pronostiques comme l'anorexie l'amaigrissement ainsi que la dépression chronique.

Afin de simplifier la reconnaissance de la BPCO, GOLD a fixé les principaux indicateurs permettant d'évoquer son diagnostic (*Tableau 4*).

Tableau 4. Principaux indicateurs permettant d'évoquer le diagnostic de BPCO

Evoquer une BPCO et réaliser une spirométrie si l'un de ces indicateurs est présent chez un sujet de plus de 40 ans. Ces indicateurs ne sont pas des éléments diagnostiques en soi, mais la présence de plusieurs indicateurs importants augmente la probabilité du diagnostic de BPCO. La spirométrie est indispensable pour faire le diagnostic de BPCO.

SIGNES	CARACTERISTIQUES
Dyspnée	<ul style="list-style-type: none"> - Progressive dans le temps. - Caractéristiquement aggravée par l'effort. - Persistante
Toux chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Peut-être intermittente et non productive. - Sifflement expiratoire récurrent.
Expectoration chronique	N'importe quel type d'expectoration chronique peut traduire une BPCO
Infections récurrentes des voies aériennes inférieures	
Antécédents de facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> - Facteurs liés à l'hôte (facteurs génétiques, anomalies congénitales ou du développement, etc.). - Tabagisme (y compris les préparations locales populaires). - Fumée de cuisine ou des combustibles de chauffage. - Poussières, vapeurs, fumées, gaz et autres agents chimiques d'origine professionnelle
Antécédents familiaux de BPCO et/ou facteurs présents dans l'enfance	Par exemple <ul style="list-style-type: none"> - Petit poids de naissance - Infections respiratoires dans l'enfance, - etc.

2. Examen clinique

L'examen clinique apporte peu d'éléments permettant de diagnostiquer une BPCO dans les stades de début. Au stade tardif et/ou lors des exacerbations, on retrouve:

- Un allongement du temps expiratoire avec parfois une expiration à « lèvres pincées » chez les patients présentant des pressions thoraciques importantes liées à la distension.
- Une déformation du thorax en tonneau, témoin d'une distension thoracique. La distension sévère est objectivée par le signe de Hoover.
- Des signes de tirage en rapport avec la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires.
- Une cyanose secondaire à l'hypoxie.
- Des signes de cœur pulmonaire chronique. La percussion peut éventuellement être plus tympanique alors que l'auscultation peut révéler des bruits surajoutés (râles, ronchis, sibilances) ainsi qu'une diminution du murmure vésiculaire

Exploration fonctionnelle respiratoire

A. La spirométrie

— Le principe

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif caractérisé par un rapport VEMS/CV post-bronchodilatateur appelé coefficient de Tiffeneau inférieur à 70%. La chute du rapport VEMS/CV est un indice précoce et sensible de la BPCO. L'examen clé pour mettre en évidence ce trouble est la spirométrie.

Elle va permettre de détecter ce trouble ventilatoire obstructif en mesurant les débits aériens et les volumes pulmonaires mobilisables (*figure 17*).

Elle explore le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) lors d'une expiration forcée et la capacité vitale forcée (CVF) ou la capacité vitale lente CVL qui est mesurée au cours d'une expiration prolongée mais non forcée.

Pour plus de simplicité, la capacité vitale prise en compte dans les recommandations est la CVF. Mais lors d'une expiration forcée, en présence d'une obstruction bronchique sévère,

il existe un risque de surestimation du rapport VEMS/CV (donc de sous-estimation de l'obstruction bronchique).

L'expiration forcée peut diminuer la CV en provoquant un collapsus des petites voies aériennes. Tandis que dans les manœuvres lentes le collapsus est limité. D'ailleurs le véritable coefficient de Tiffeneau est le rapport VEMS/CVL. C'est pour cela que chez le pneumologue la mesure de la CVL est aussi mesurée chez les patients BPCO.

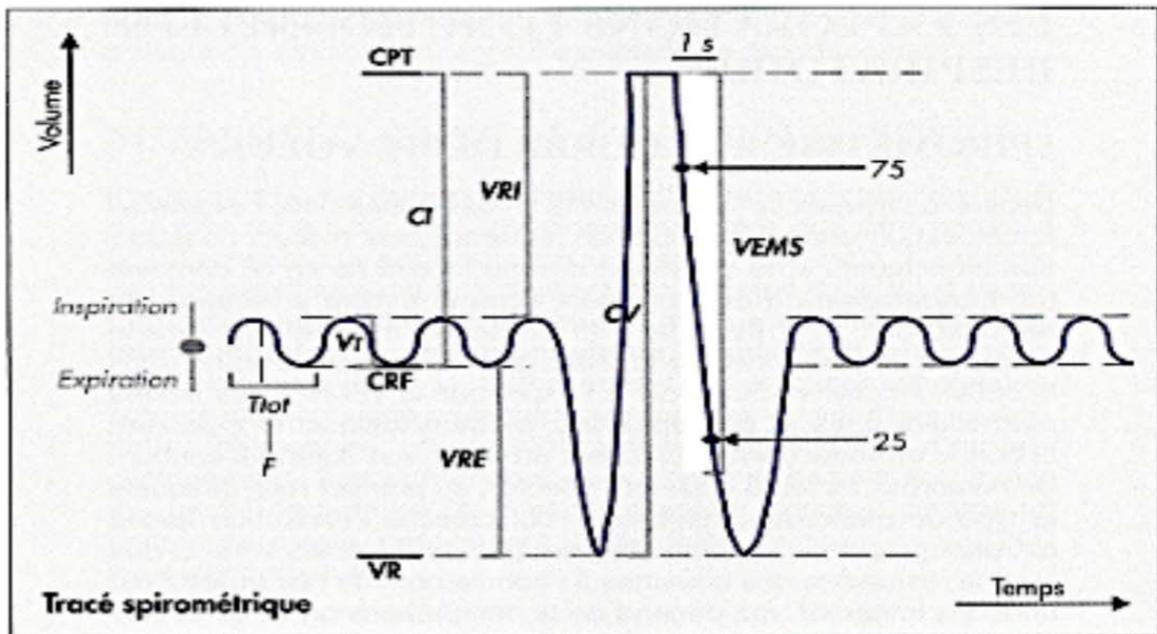


Figure 17. Tracé spirométrique représentant volumes et capacités pulmonaires en fonction du temps lors d'une inspiration et expiration forcées

- Volume courant (Vt) = volume inhalé et exhalé pendant une respiration normale
- Volume de réserve inspiratoire (VRI) = Volume supplémentaire qui peut être exhalé après une expiration normale.
- Volume résiduel (VR) = Volume restant dans les poumons après une expiration maximale. C'est un volume non mobilisable qui ne peut pas être mesuré directement par la spirométrie.
- Capacité vitale (CV) = Variation de volume enregistrée entre une inspiration complète et une expiration complète = VC+VRI+VRE. Elle représente les volumes pulmonaires que l'on peut mobiliser au cours d'un cycle respiratoire complet.

- Capacité inspiratoire (CI) = Volume maximal qui peut être inspiré après une expiration normale = VC+VRI.
- Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) = Volume restant dans les poumons après la fin d'une expiration normale = VRE+VR.
- Capacité pulmonaire totale (CPT) = Volume d'air présent dans les poumons après une inspiration maximale = CV + VR.
- Les repères 75 et 25 indiquent 75% et 25% de la CV à l'expiration.

Il est désormais possible de mesurer un autre paramètre le volume expiratoire maximal en 6 secondes (VEM6) correspondant à la durée de l'expiration standardisée à six seconde à la place de la CVF. Le rapport VEMS/CVF est remplacé par le rapport VEMS/VEM6.

Il constitue un paramètre unique, fiable et reproductible. Il a été validé pour la réalisation d'études de dépistage et de détection précoce de la BPCO avec une sensibilité de 94% à 95% et une spécificité de 93,1% à 97,4%. La mesure du VEM6 est moins contraignante et moins dangereuse que celle de la CVF pour plusieurs raisons :

- La durée d'expiration est standardisée : si le bip des 6 secondes est atteint, la durée de mesure est correcte.
- Le mode d'interprétation est simple, sans nécessité de rapporter la valeur mesurée à une théorique. Un code couleur (vert, jaune ou rouge) permet d'apprécier la sévérité de l'obstruction.
- On a moins de risque que le patient face un malaise dû à l'effort à fournir moins important par rapport à la mesure de la CVF

Grâce à ce nouveau paramètre on peut mesurer le souffle plus facilement en ambulatoire avec des mini-spiromètres électroniques tels que PIKO-6, NEO-6.

Bien que ces appareils soient performants pour suspecter une BPCO il est indispensable que l'utilisateur de cette appareil suive une formation minimale (nombre de mesures inexploitable peut atteindre 50%) et de confirmer l'obstruction bronchique par une spirométrie complète chez un pneumologue afin de poser le diagnostic de BPCO

— Déroulement de l'examen d'une spirométrie forcée

Afin d'obtenir des résultats fiables une bonne préparation du test est d'une importance cruciale. La spirométrie forcée est un exercice dynamique exigeant un effort important et une coopération indispensable de la part du patient. Il est indispensable d'expliquer la manœuvre très clairement au patient. Au cours de ces 50 manœuvres le sujet doit inspirer au maximum puis souffler le plus fort, le plus vite et le plus longtemps possible en gardant le thorax bien droit. On peut aller jusqu'à huit essais pour obtenir trois essais corrects. Les résultats de la spirométrie sont comparés aux valeurs théoriques ou prédites, qui sont calculées en partant de l'âge, du sexe, de la taille et du groupe ethnique du patient.

— Interprétation de la courbe débit/volume

La courbe débit/volume représentant les débits aériens instantanés en fonction du volume pulmonaire est un complément à la mesure des volumes et capacités pulmonaires en fonction du temps. Elle est utile à la bonne interprétation de la spirométrie car elle renseigne sur la qualité du test effectué et permet d'affiner la détection du syndrome obstructif bronchique (réduction des débits expiratoires aux bas volumes pulmonaires pouvant précéder la réduction du VEMS). IL faut faire attention à ne pas conclure uniquement sur l'aspect de la courbe.

Sans atteinte respiratoire

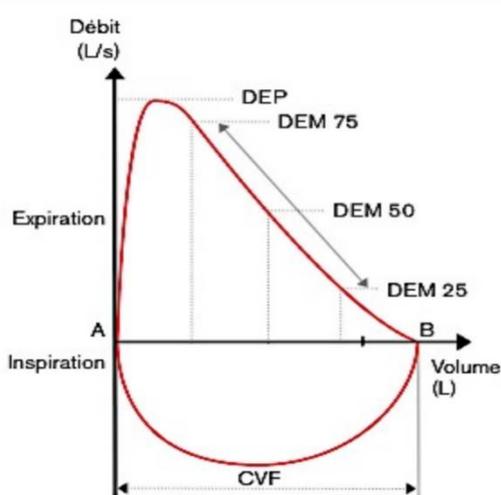


Figure 18. Courbe débit/volume d'un sujet normal

DEP = débit expiratoire de pointe

DEM 75 = débit expiratoire maximal à 75% de la CVF
DEM 50 = débit expiratoire maximal à 50% de la CVF

DEM 25 = débit expiratoire maximal à 25% de la CVF

DEM 25-75 = débit moyen mesuré entre 25% et 75% de la CVF n'est plus retenu pour interpréter l'atteinte des bronchioles.

Syndrome obstructif chronique :

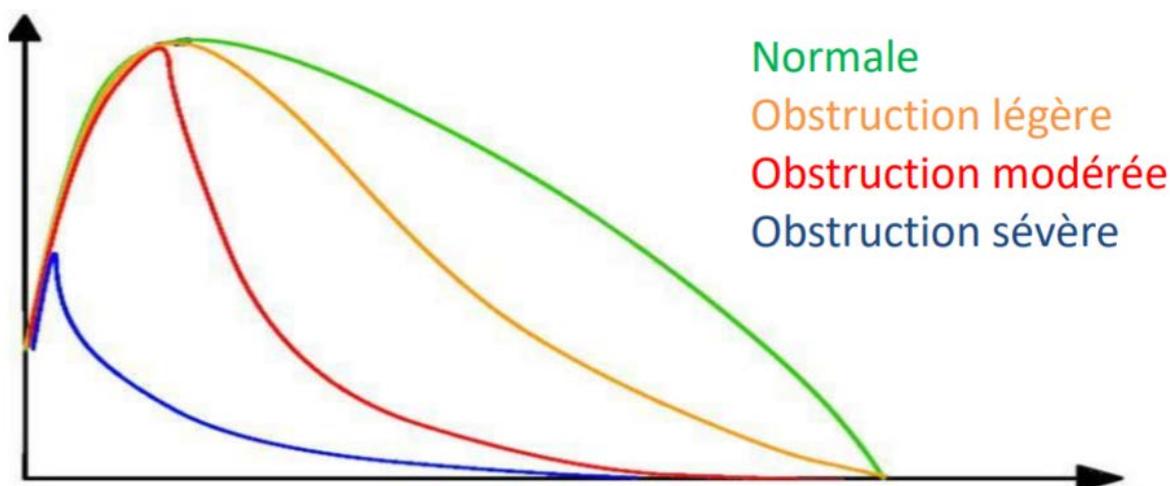


Figure 19. Courbe débit/volume d'un sujet BPCO

Plus le syndrome obstructif est important plus la courbe se creuse (concavité marquée en fin d'expiration) qui correspond à la chute des débits expiratoires après le DEP lors de l'expiration forcée. Les débits expiratoires sont très réduits en fin d'expiration (*Figure 19 courbe verte et bleue*).

Le DEP est aussi diminué mais il faut se méfier puisque dans certaines formes débutantes d'obstruction le DEP est normal et sous-estime la gravité de l'obstruction.

C'est pour cela que le débitmètre de pointe ne peut pas se substituer à la spirométrie dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de la BPCO.

— La réversibilité de l'obstruction bronchique

La définition de la BPCO inclut l'absence de réversibilité importante de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs.

Le test de réversibilité doit donc être effectué lors du bilan initial de la BPCO. Le VEMS pris pour référence est celui obtenu après le test de réversibilité (VEMS post bronchodilatateur).

Le test est pratiqué chez un patient n'ayant plus pris de bronchodilatateur de courte durée d'action inhalé depuis 6 heures ou 12 heures voir 24 heures pour les bronchodilatateurs de longue durée d'action. Le VEMS et la CVF sont mesurés avant et 15 à 30 min après la prise de bronchodilatateurs d'action rapide.

On parle de réversibilité significative si le VEMS augmente :

- **De plus de 200ml par rapport à la valeur initiale**
- **Et de plus de 12% par rapport à la valeur initiale**

Chez la grande majorité des patients BPCO la réversibilité de l'obstruction bronchique est minime ou absente contrairement à l'asthme. Il se peut que dans 52 certains cas la réversibilité atteigne les critères de significativité mais en aucun cas le VEMS se normalise dans la BPCO par opposition à l'asthme. C'est pour cela qu'une réversibilité positive n'exclut pas le diagnostic de BPCO.

B. La pléthysmographie ou la technique de dilution à l'hélium

Ces deux techniques permettent la mesure des volumes non mobilisables comme le volume résiduel qui correspond au volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée afin de déterminer la CRF et la CPT (*figure 20*). Cette mesure permet d'évaluer le degré de distension pulmonaire et de quantifier l'air piégé.

Dans la BPCO on a une augmentation des volumes non mobilisables au dépend de la capacité vitale (modification des rapports volumes mobilisables et non mobilisables). La conséquence est une diminution de la capacité inspiratoire.

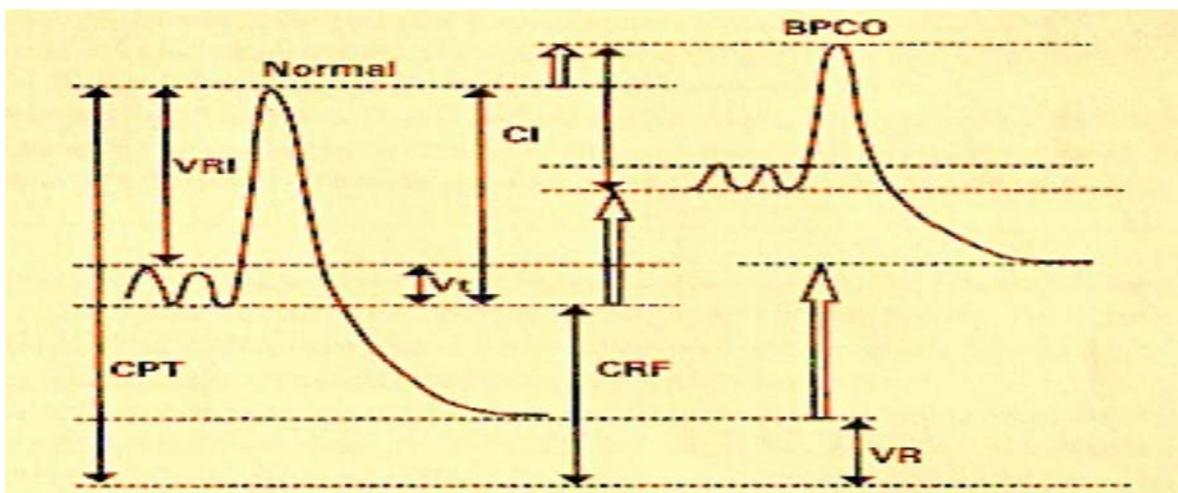


Figure 20. Courbes spirométriques volume/temps : réduction de la capacité inspiratoire dans la BPCO La pléthysmographie représente la méthode de référence en cas de BPCO. Elle calcule les volumes pulmonaires à partir des variations de pression enregistrées dans une cabine étanche dans laquelle le patient est placé.

C. Diffusion du CO

La mesure de la diffusion du CO permet de quantifier l'étendue des lésions emphysemateuses. Cet examen est effectué par pléthysmographie.

3. Examens complémentaires

Une fois le diagnostic de BPCO établi, d'autres examens peuvent être requis en fonction de la gravité de la BPCO.

A. La mesure des gaz du sang artériel :

Rappelons que la BPCO est de loin la première cause d'insuffisance respiratoire, laquelle est définie par une hypoxémie ($PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$) persistante, non réversible sous traitement. Cette mesure est souhaitable chez les malades les plus sévères lorsque le VEMS est inférieur à 50% de la valeur prédite ou en présence de signes cliniques qui orientent vers l'existence d'une insuffisance respiratoire (cyanose) ou d'une insuffisance cardiaque droite (œdèmes francs des membres inférieurs).

B. Les épreuves d'effort :

– **Sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant** : cette épreuve permet de dissocier les facteurs limitant de l'effort, qu'ils soient cardiaques, respiratoires ou musculaires périphériques et de déterminer les causes d'une dyspnée. Elle est notamment pratiquée lorsqu'on envisage un réentraînement à l'effort.

– **Test de marche de 6 minutes** : est une épreuve où l'on détermine la distance maximale qu'un sujet est capable de parcourir en 6 minutes. Cette distance est ensuite rapportée à des valeurs de référence.

Ce test est simple à réaliser et il est bien reproductible. La distance parcourue permet de quantifier les répercussions globales d'une insuffisance respiratoire et de son évolution sous traitement. C'est aussi un des paramètres déterminant de l'espérance de vie.

C. La radiographie pulmonaire :

Elle a peu d'intérêt diagnostique. Dans les stades avancés de la BPCO elle permet de mettre en évidence la distension avec un thorax en tonneau et l'aplatissement des coupes diaphragmatiques. Elle est indispensable chez un malade atteint de BPCO pour rechercher un carcinome bronchique et/ou une cardiopathie associées.

D. La tomодensitométrie thoracique :

Elle renseigne sur l'étendue des lésions d'emphysème et de bronchectasies. Elle n'a pas lieu d'être systématique mais est utile en cas de doute diagnostique, d'indication chirurgicale ou dans les formes sévères.

E. L'échographie cardiaque :

Elle doit être systématique lorsque le VEMS est inférieure à 50% de la valeur prédite. Cet examen cherche chez les sujets hypoxémiques ou très dyspnéiques :

- Des signes d'hypertension pulmonaire
- Une insuffisance ventriculaire gauche

F. Le dosage d'alpha1-antitrypsine :

Est indiqué lorsqu'un emphysème est mis en évidence :

- Dans les BPCO précoces (inférieur à 40 ans)
- En cas d'antécédents familiaux d'emphysème
- Chez les personnes n'ayant pas ou peu fumé

4. Diagnostic différentiel

GOLD précise que chez certains patients asthmatiques chroniques, les techniques actuelles d'imagerie et de tests physiologiques ne permettent pas de distinguer clairement la BPCO. On suppose donc que l'asthme et la BPCO coexistent. Le diagnostic ACO a été créé pour reconnaître qu'il s'agissait d'un chevauchement de troubles fréquents entraînant une limitation chronique du débit d'air plutôt qu'un syndrome distinct. La plupart des autres diagnostics différentiels potentiels sont plus faciles à distinguer de la BPCO (*Tableau 5*).

Tableau 5. Diagnostic différentiel de la BPCO

DIAGNOSTIC	CARACTERISTIQUES EVOCATRICES
BPCO	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue vers le milieu de la vie. - Symptômes lentement progressifs. - Antécédents de tabagisme ou d'exposition à d'autres types de fumées
Asthme	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue au début de la vie (souvent dans l'enfance). - Les symptômes varient beaucoup d'un jour à l'autre. - Symptômes aggravés la nuit/en début de matinée. - Présence également d'une allergie, d'une rhinite et/ou d'un eczéma. - Antécédents familiaux d'asthme. - Coexistence d'une obésité
Insuffisance cardiaque congestive	<ul style="list-style-type: none"> - Les radiographies pulmonaires montrent un cœur dilaté, un œdème pulmonaire. - Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une restriction des volumes, pas du débit aériens.
Bronchectasie	<ul style="list-style-type: none"> - Volumes importants de crachats purulents. - Fréquemment associée à une infection bactérienne. - Les radiographies pulmonaires/la TDM montrent une dilatation des bronches, un épaissement des parois bronchiques.
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue à tout âge. - Infiltrat pulmonaire sur les radiographies pulmonaires. Confirmation microbiologique. Prévalence locale élevée de la tuberculose.
Bronchiolite oblitérante	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue plus jeune chez les non-fumeurs. - Antécédents éventuels de polyarthrite rhumatoïde, ou d'exposition aigue à la fumée. - Observée après greffe du poumon ou de moelle osseuse. La TDM en expiration montrent des zones hypodenses
Panbronchiolite diffuse	<ul style="list-style-type: none"> - Principalement observée chez les patients d'origine asiatique. La plupart des patients sont de sexe masculin et non-fumeurs. - Presque tous sont atteints de sinusite chronique. - Les radiographies du thorax et la TDM-HR montrent de petites opacités nodulaires centrilobulaires et une hyperinflation

Source : GOLD 2019

VII. CLASSIFICATION ET EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA

BPCO:

Actuellement, l'évaluation de sévérité de la BPCO est multiparamétrique. Elle repose sur l'évaluation de la sévérité de l'obstruction bronchique (niveau du VEMS), la sévérité des symptômes par l'échelle mMRC et l'auto-questionnaire CAT : COPD Assesment Test et le risque d'exacerbations aigue.

L'initiative GOLD recommande d'inclure ces trois dimensions

Évaluation de la sévérité de l'obstruction, basée sur le VEMS.

Evaluation des symptômes par différents questionnaires :

- a) modified British Medical Research Council (mMRC)
- b) ou COPD Assessment Test (CAT)

Evaluation du risque d'exacerbation : le meilleur facteur prédictif d'exacerbations futures est le nombre d'exacerbations dans l'année précédente.

Existence de pathologies associées

1. Classification de la sévérité de l'obstruction bronchique :

La classification de la BPCO repose sur les résultats du VEMS et du rapport VEMS/CV après inhalation d'un bronchodilatateur.

Celle actuellement recommandée par la SPLF et tirée des recommandations de 2020 de GOLD ne tient plus compte du stade 0 qui correspondait aux symptômes de bronchite chronique (toux et expectoration) sans obstruction bronchique (VEMS/CV \geq 70%).

En effet, un patient qui ne présente pas ces symptômes peut tout de même être atteint d'un trouble ventilatoire obstructif. La classification de la sévérité de l'obstruction bronchique a gêne à l'écoulement de l'air dans la BPCO est présentée dans le (*tableau 6*) :

Tableau 6. La classification de la sévérité de l'obstruction bronchique

Stades	Obstruction bronchique	VEMS
	VEMS/CVF<70%	
I	légère	VEMS≥80% de la valeur prédite*
II	modérée	50%≤VEMS<80% de la valeur prédite*
III	sévère	30%≤VEMS<50% de la valeur prédite*
IV	Très sévère	VEMS<30% de la valeur prédite*

*la valeur prédite est définie par des abaques, prenant en compte l'âge, le sexe, la taille et l'origine ethnique.

A tous les stades, une toux et une expectoration chronique peuvent être présentes.

- Au stade I, les patients ne sont habituellement pas dyspnéiques.
- Au stade II, il existe fréquemment une dyspnée d'effort souvent méconnue.
- Au stade III, les patients présentent le plus souvent une dyspnée avec une diminution de la capacité d'exercice, une fatigue, parfois associées à des épisodes d'exacerbation répétés ayant un impact sur leur qualité de vie à l'origine d'un handicap important.
- Au stade IV, la qualité de vie est très altérée. Il existe une dyspnée au moindre effort ou une dyspnée de repos avec insuffisance respiratoire chronique. Les exacerbations représentent un danger vital.

**CLASSIFICATION OF AIRFLOW LIMITATION SEVERITY
IN COPD (BASED ON POST-BRONCHODILATOR FEV₁)**

In patients with FEV₁/FVC < 0.70:

GOLD 1:	Mild	FEV ₁ ≥ 80% predicted
GOLD 2:	Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
GOLD 3:	Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
GOLD 4:	Very Severe	FEV ₁ < 30% predicted

TABLE 2.4

Il convient de noter qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre le VEMS, les symptômes et l'altération de l'état de santé d'un patient. Pour cette raison, une évaluation formelle de la symptomatologie est également nécessaire.

2. Évaluation des symptômes

Dans le passé, la BPCO était vue comme une maladie essentiellement caractérisée par la dyspnée. Une mesure simple de la dyspnée par le questionnaire mMRC, était jugée suffisante car le mMRC se corrèle bien avec d'autres mesures de l'état de santé et permet de prédire le risque de mortalité ultérieure.

A. **Évaluation combinée révisée de la BPCO**

Une appréciation de l'impact de la BPCO sur un patient donné associe l'évaluation des symptômes à la classification spirométrique et/ou au risque d'exacerbations du patient.

L'outil d'évaluation « ABCD » de la mise-à-jour GOLD 2020 a été une avancée majeure par rapport à la simple classification spirométrique des versions précédentes de GOLD car

Il intègre les évolutions rapportées par les patients et soulignait l'importance de la prévention des exacerbations dans la prise en charge de la BPCO.

Cette classification peut faciliter la prise en considération de traitements personnalisés (prévention des exacerbations versus soulagement symptomatique, et contribuer également à guider l'escalade ou la désescalade des stratégies thérapeutiques chez un patient donné.

▶ THE REFINED ABCD ASSESSMENT TOOL

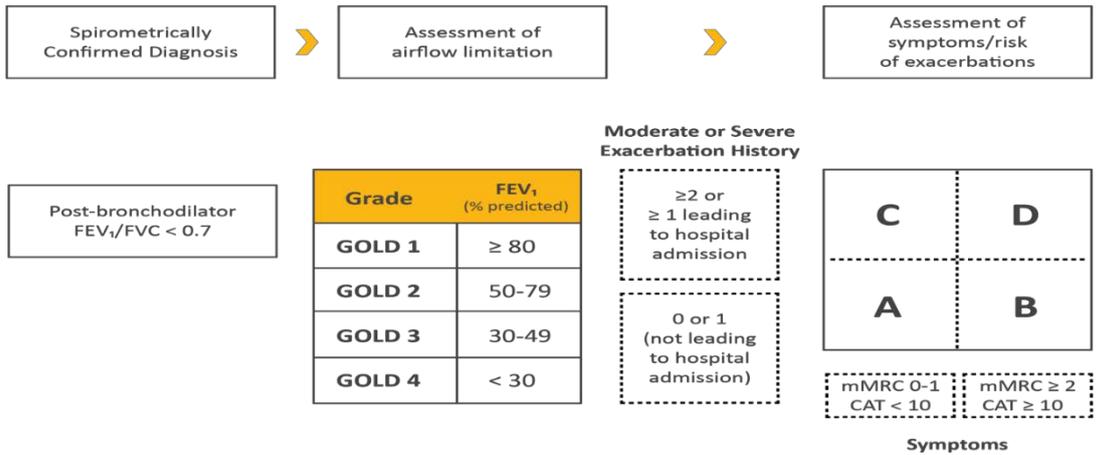


FIGURE 2.4

Figure 21. Outil d'évaluation ABCD amélioré selon des dernières recommandations du GOLD 2020

Les patients sont ainsi classés en 4 groupes : **A, B, C, D** :

Tableau 7. La classification de sévérité la plus récente selon les dernières recommandations du GOLD 2020.

groupes	caractéristiques	Classification spirométrique	Exacerbations par an	MMRC	CAT
A	Risque faible Peu de symptômes	Gold 1-2	< ou = 1	0-1	<10
B	Risque faible Symptômes importants	Gold 1-2	< ou = 1	> ou = 2	> ou = 10
C	Haut risque Peu de symptômes	GOLD 3-4	< ou = 2	0-1	< 10
D	Haut risque Symptômes important	GOLD 3-4	< ou = 2	> ou = 2	> ou = 10

B. mMRC : échelle de la dyspnée selon Modified Medical research council

Compte tenu de la nature pluridimensionnelle de la BPCO, il a été réalisé que d'autres éléments devraient intervenir dans la compréhension du devenir de la BPCO, en particulier les symptômes et la façon dont ils sont ressentis par le patient.

D'où la publication de plusieurs questionnaires portant sur le vécu des patients du type questionnaire de St-Georges, COPD assessment test, pour n'en citer que deux. Ils sont cependant souvent peu maniables et compliqués dans leur exécution, ce qui a modéré l'enthousiasme des investigateurs.

		
PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU ONE BOX ONLY Grades 0 - 4		
mMRC Grade 0.	I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1.	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2.	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3.	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4.	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>
<small> ^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662. TABLE 2.5 </small>		

Figure 22. Échelle de la dyspnée mMRC

Celui qui a le mieux résisté à la morosité est l'échelle de dyspnée du MRC, dont voici la version modifiée, la plus fréquemment utilisée, présente dans presque tous les scores pronostiques :

- **Degré 1** : patient avec dyspnée lors d'un exercice intense.
- **Degré 2** : dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente légère.
- **Degré 3** : marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou doit s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat.
- **Degré 4** : doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres.
- **Degré 5** : trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement.

Dans les scores cliniques, un nombre de points variable est attribué selon le degré de dyspnée décrit par le patient.

C. CAT : échelle de la dyspnée selon la COPD Assesment Test

Cette classification identifie 4 groupes de sévérité de la BPCO :

- Groupe A : faible risque, peu de symptômes
- Groupe B : faible risque, plus de symptômes
- Groupe C : risque élevé, peu de symptômes
- Groupe D : risque élevé, plus de symptômes

▶

CAT™ ASSESSMENT

For each item below, place a mark (x) in the box that best describes you currently.
Be sure to only select one response for each question.

	<input type="radio"/> 0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5		SCORE
EXAMPLE: I am very happy	<input type="radio"/> 0 <input checked="" type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very sad	
I never cough	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I cough all the time	
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)	
My chest does not feel tight at all	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest feels very tight	
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	
I am not limited doing any activities at home	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very limited doing activities at home	
I am confident leaving my home despite my lung condition	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	
I sleep soundly	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I don't sleep soundly because of my lung condition	
I have lots of energy	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I have no energy at all	

TOTAL SCORE:

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.
FIGURE 2.3

Figure 23. Échelle de la dyspnée selon la COPD Assesment Test

Bien que cette classification constitue une avancée essentielle dans la prise en charge de la BPCO en tenant compte notamment de la qualité de vie, des exacerbations, elle semble, d'après la SPLF, poser certaines limites :

- La complexité d'utilisation pour l'utilisateur car elle implique la détermination préalable de deux scores (CAT et mMRC) et de déterminer le nombre d'exacerbation par an.
- Les seuils cliniques du CAT permettant de mesurer la qualité de vie ne reposent pas encore sur des preuves scientifiques.
- Les comorbidités ne sont pas prises en compte
- L'absence de preuve scientifique soutenant certaines recommandations thérapeutiques provenant de cette nouvelle classification.

VIII. Histoire naturelle de la maladie :

L'histoire naturelle de la BPCO commence par l'obstruction bronchique distale, génératrice de distension pulmonaire et cliniquement de l'apparition d'une dyspnée pour des efforts de moins en moins intenses, entraînant le malade dans un cercle vicieux de réduction de ses activités quotidiennes, favorisant un déconditionnement des muscles locomoteurs, qui va aggraver la dyspnée...

Cette spirale mène à une dégradation majeure de la qualité de vie. Sur cette trame s'ajoutent les exacerbations qui majorent l'obstruction bronchique, la dyspnée et la dégradation de qualité de vie, et les comorbidités qui accentuent le handicap du patient et précipitent le décès (figure 25)

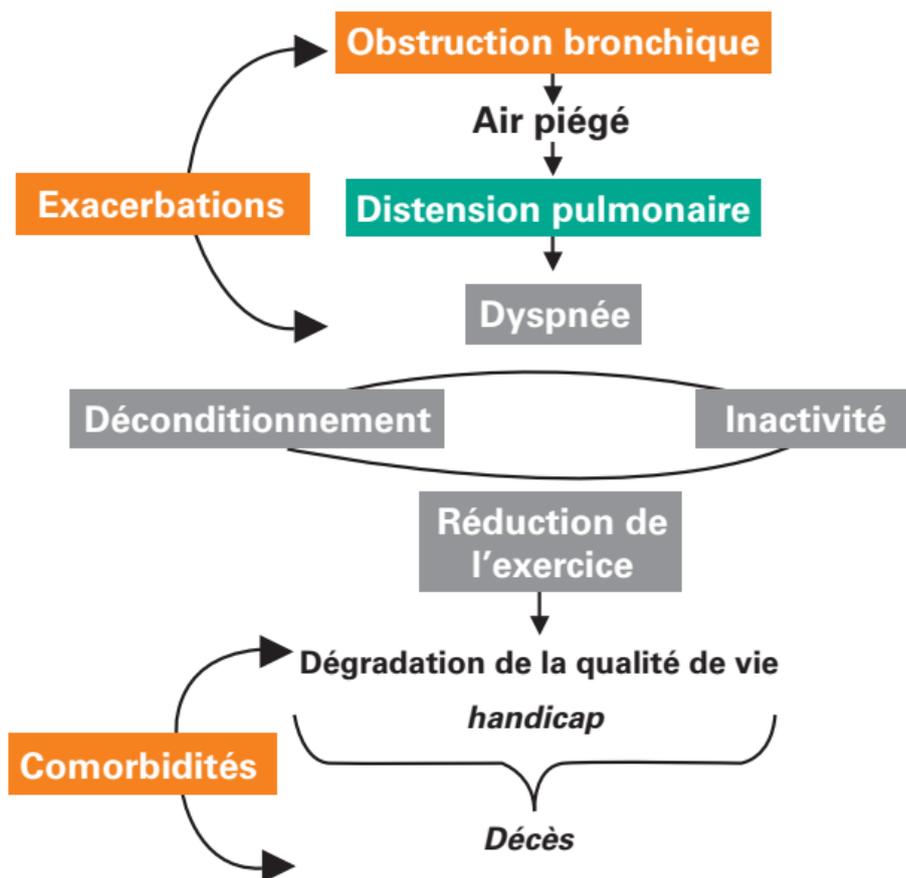


Figure 24. Mécanismes de l'histoire naturelle de la BPCO débutant par l'obstruction bronchique, et conduisant, via la distension pulmonaire, au cercle vicieux du déconditionnement, à la dégradation de la qualité de vie et au décès.

Trois critères principaux permettent donc d'apprécier l'histoire naturelle de la BPCO :

le déclin du VEMS, le déclin de la qualité de vie, et la mortalité. Les exacerbations, qui modulent chacun de ces critères, peuvent y être ajoutées. Le choix entre ces critères ou leurs diverses combinaisons possibles, comme critères de jugement de l'efficacité d'un traitement, dépendra de son mécanisme d'action et du stade d'évolution de la maladie.

En ce qui concerne l'obstruction bronchique, trois mécanismes sont potentiellement réversibles : l'hypertonie du muscle lisse bronchique, l'inflammation et l'hypersécrétion bronchique ; à ces mécanismes s'ajoutent des phénomènes non réversibles : la perte des attaches alvéolaires et la fibrose péribronchique (*figure 25*).

Les composantes de l'obstruction sont de mieux en mieux connues. La progression de la BPCO du stade GOLD 0 au stade 4 est étroitement associée à une infiltration croissante des petites voies aériennes par des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, macrophages, et lymphocytes, surtout CD8 et B) ; cette inflammation pourrait être au moins en partie en rapport avec des processus d'auto-immunité.

En parallèle, l'aggravation de l'obstruction bronchique s'accompagne d'une majoration de l'épaississement des parois bronchiques par un processus de remodelage et de fibrose, et de la présence d'exsudats muqueux dans la lumière bronchique.

La perte des attaches alvéolaires est liée au développement de l'emphysème. Elle va accentuer les conséquences de l'hypertonie musculaire lisse et du remodelage bronchiques, en réduisant la capacité du poumon environnant à maintenir les bronches ouvertes.

L'hypersécrétion bronchique entraîne une obstruction par des bouchons muco-inflammatoires ; elle est associée à la sévérité de la maladie, à un risque accru de mortalité et au risque infectieux.

À ce sujet, des données nouvelles sur le rôle des infections viennent bouleverser les dogmes qui prévalaient jusqu'ici : ce n'est plus la seule présence d'agents infectieux qui est en cause, mais aussi, voire surtout, leurs interactions avec l'hôte : ainsi, l'acquisition ou l'émergence de nouvelles souches échappant aux défenses immunitaires induit un surcroît d'inflammation et pourrait être la cible de traitements préventifs.

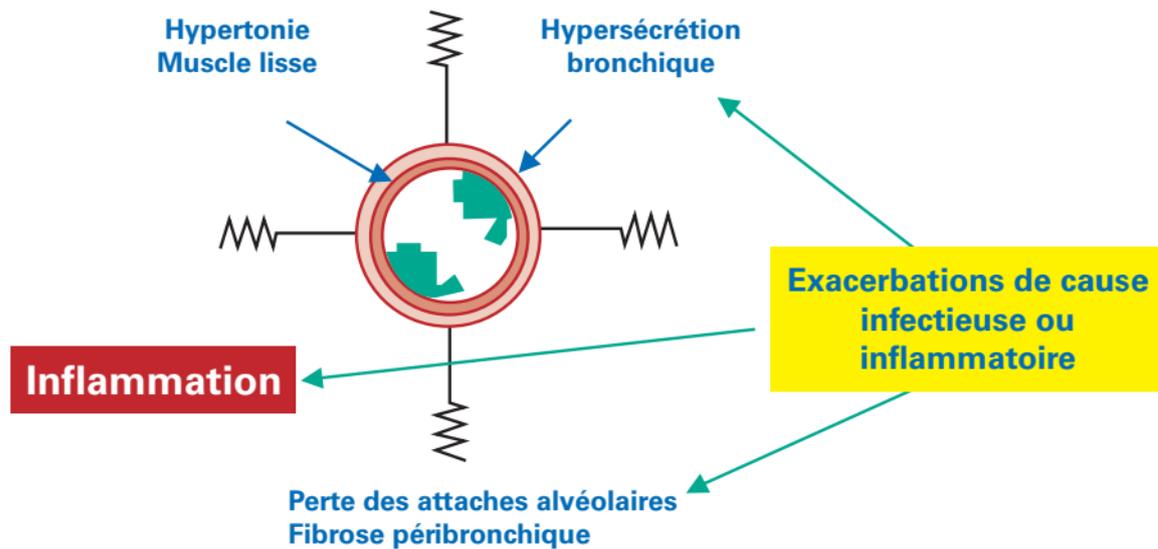


Figure 25. Les mécanismes de l'obstruction dans la BPCO : mécanismes réversibles : hypertonie du muscle lisse, inflammation et hypersécrétion bronchique ; mécanismes non réversibles : fibrose péribronchique et perte des attaches alvéolaires.

1. Les critères d'évaluation de l'histoire naturelle de la BPCO

A. Le déclin du VEMS :

Comme le montrent les courbes du déclin du VEMS dans la BPCO selon Fletcher, l'arrêt de l'intoxication tabagique permet de ralentir la vitesse de dégradation de la fonction respiratoire. Le gain en survie lié à cet effet bénéfique, même si il est toujours réel, est d'autant moins grand que le stade de la maladie est avancé.

De plus, l'arrêt du tabac s'accompagne aussi, dans les mois qui le suivent, d'une augmentation du VEMS. Ce gain supplémentaire est lui aussi d'autant plus marqué que l'arrêt du tabac survient tôt dans l'histoire de la BPCO.

Ces données suggèrent l'importance d'une intervention thérapeutique précoce.

B. La mortalité

Le taux de mortalité s'accroît avec les stades de sévérité de la BPCO. La *Copenhagen City Heart Study* montre que le taux de mortalité de cause respiratoire chez les patients porteurs de BPCO est pour les stades I de GOLD de 7,7 %, pour les stades II de 12,9 %, pour

les stades III de 28,2 % et pour les stades IV de 26 %. On peut donc légitimement penser que l'impact sur la mortalité d'une prise en charge respiratoire sera plus marqué chez les patients sévères.

Si on étudie les causes de décès chez les patients porteurs de BPCO modérée à sévère, il apparaît que seulement 25 % des décès sont de cause respiratoire, 27 % de cause cardiaque, 21 % de cause néoplasique, 10 % de cause autre et 7 % de cause inconnue. Non seulement ces comorbidités augmentent la mortalité, mais elles altèrent également la qualité de vie du patient. Elles sont multiples : cardio-vasculaires, anxiété/dépression, diabète de type II, hypercoagulabilité, anémie, reflux gastro-œsophagien, hypotrophie musculaire, ostéoporose, obésité... Il reste difficile de séparer ce qui, dans le déterminisme de ces affections au cours des BPCO, revient à des facteurs de risque communs ou associés, de ce qui revient à la BPCO elle-même ou à son retentissement *via* l'inactivité du patient et son état d'inflammation systémique.

C. La qualité de vie et ses déterminants

La notion de qualité de vie au cours de la BPCO renvoie à de multiples déterminants : symptômes (hypersécrétion bronchique et surtout dyspnée), réduction de tolérance à l'exercice, inactivité, exacerbations, tabagisme lui-même, comorbidités, contraintes liées au traitement, etc. Les outils de mesure de la qualité de vie cherchent finalement à évaluer l'impact global de tous ces éléments sur la vie quotidienne des malades.

En résumé, l'amplitude du bénéfice attendu des traitements varie selon le stade de la maladie, schématiquement (*figure 26*) :

- une intervention thérapeutique précoce (GOLD I et II), aurait une plus grande efficacité sur le déclin du VEMS et la qualité de vie, mais relativement peu d'efficacité sur la survie ;
- une intervention thérapeutique plus tardive (GOLD III et IV), lorsque l'obstruction semble moins réversible, aura une efficacité thérapeutique, notamment sur le déclin du VEMS, plus limitée. En revanche, elle pourra être plus marquée sur les exacerbations et la mortalité.

À ces stades de la maladie, le poids des comorbidités est majeur, justifiant une approche globale et intégrée.

Reste à améliorer les moyens disponibles et les modalités de leur mise en œuvre pour appréhender l'évolution de la maladie et les bénéfices des traitements : les mesures des symptômes et de la qualité de vie revêtent à ce titre une grande importance, de même que la définition des exacerbations.

Le suivi d'indices fonctionnels comme le degré de distension ou les performances à l'exercice ne doit pas non plus être négligé. L'intégration des comorbidités dans l'évaluation de routine des BPCO demande enfin à être généralisée.

Pour tous ces critères, le développement d'outils et de règles standardisés d'évaluation, adaptés d'une part, à l'utilisation individuelle et à la pratique quotidienne et, d'autre part, à la recherche (cohortes, essais thérapeutiques) est donc une priorité.

Les recherches visant à décortiquer les mécanismes en cause et les nouvelles cibles thérapeutiques doivent aussi être poursuivies. Mais, d'ici là, il convient d'utiliser de manière optimale l'arsenal thérapeutique à notre disposition.

Le symposium rapporté dans les pages qui suivent a proposé une mise au point très complète et actuelle de l'ensemble des points évoqués ci-dessus. Qu'en soient remerciés les orateurs, les rédacteurs, l'ensemble des participants et les laboratoires Boehringer Ingelheim et Pfizer.

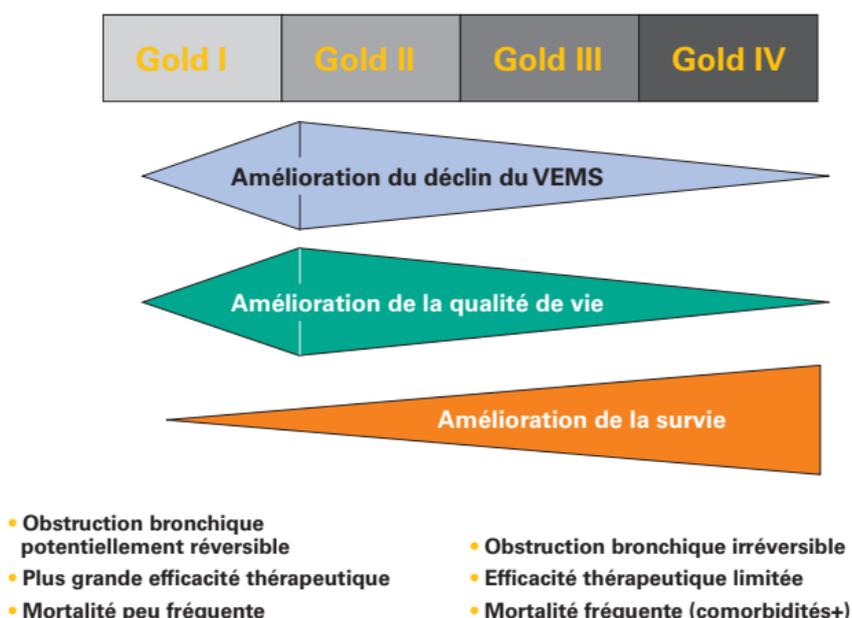


Figure 26. Les critères d'évaluation de l'amélioration de l'histoire naturelle de la BPCO en fonction du stade

Une intervention thérapeutique précoce aura une grande efficacité sur le déclin du VEMS et sur la qualité de vie ; une intervention thérapeutique tardive aura une efficacité thérapeutique limitée sur le VEMS et la qualité de vie, mais dans ces stades avancés où le poids des comorbidités est majeur, l'impact de l'intervention thérapeutique sera marqué sur la mortalité.

Pour résumé les stratégies thérapeutiques :

- Les traitements susceptibles de changer l'histoire naturelle de la BPCO sont évalués essentiellement sur trois critères : le déclin du VEMS, le déclin de la qualité de vie et la mortalité. Tous trois sont directement ou indirectement influencés par les exacerbations.
- Sur le déclin du VEMS, seul le sevrage tabagique a montré une efficacité. Des anticholinergiques, encore à l'étude sur ce plan, pourraient ralentir la décroissance du VEMS.
- Sur le déclin de la qualité de vie, une intervention thérapeutique précoce est plus bénéfique. Des anticholinergiques apportent une amélioration de la qualité de vie pertinente et significative à partir du 6e mois de traitement.
- Le sevrage tabagique diminue le risque d'exacerbations. Des anticholinergiques ont également montré une efficacité sur la réduction du nombre d'exacerbations, de même que, de manière moindre, des β -agonistes de longue durée d'action seuls ou en association à des corticostéroïdes inhalés.
- Seuls le sevrage tabagique, et dans des sous populations précises de BPCO, l'oxygénothérapie de longue durée et la réduction de volume pulmonaire, ont démontré leur efficacité sur la mortalité dans la BPCO.

IX. Maladie systémique et comorbidités

La BPCO est considérée comme une maladie systémique avec de nombreuses comorbidités ayant un impact important sur la qualité de vie et le pronostic vital des patients. Leur recherche doit faire partie de l'examen clinique d'un patient atteint de BPCO. Les comorbidités sont définies comme les autres pathologies présentes chez un patient BPCO, dont la survenue peut être liée ou non à l'existence de celle-ci. L'inflammation systémique semblerait avoir un rôle dans le développement de certaines comorbidités. On distingue :

1. La dysfonction musculaire périphérique

Les patients BPCO sévères ont une diminution moyenne de 50% de l'endurance et de 30% de la force du quadriceps ainsi qu'une fatigabilité précoce des muscles périphériques. Cette dysfonction musculaire périphérique est observée essentiellement au niveau des membres inférieurs des patients BPCO.

Elle s'explique par la dyspnée d'effort responsable d'une limitation des activités quotidiennes et d'un déconditionnement musculaire et l'existence d'une myopathie.

La nature et les mécanismes physiopathologiques (inflammation, stress oxydant) explicatifs de cette myopathie restent à élucider.

Il se met en place un cercle vicieux entre la dyspnée d'origine respiratoire et la dysfonction musculaire qui aggrave à son tour la dyspnée et l'intolérance à l'effort.

2. La dénutrition

Elle représente un facteur pronostique majeur (surmortalité et risque accru d'exacerbations) utilisée pour déterminer le score de BODE. L'origine de la dénutrition est multiple. Elle est liée à une augmentation de dépense énergétique respiratoire, à la réduction des apports lors des exacerbations ou en cas de syndrome anxio-dépressif. Elle contribue à la diminution de la masse musculaire squelettique.

3. Les pathologies métaboliques

Elles font parties des comorbidités fréquentes chez les patients BPCO. D'après des études longitudinales, la BPCO semblerait être un facteur de risque de développement d'un diabète de type 2 et de syndrome métabolique. L'inflammation systémique et la baisse de l'activité physique favoriseraient la résistance à l'insuline.

4. La dépression et l'anxiété

Elles seraient liées directement à la maladie et au syndrome anxio-dépressif souvent retrouvé dans la BPCO. Le poids d'une pathologie souvent ancienne et invalidante, l'altération des capacités fonctionnelles, la baisse de la qualité de vie, l'angoisse de la dyspnée et de l'avenir sont autant de facteurs qui peuvent les expliquer. Les troubles anxieux et dépressifs altèrent la qualité de vie des patients BPCO.

Ils aggravent les sensations de fatigue, dégradent la tolérance à l'effort, nuisent à l'observance et multiplient le risque d'exacerbation.

5. L'ostéoporose

La prévalence est significativement plus élevée dans la BPCO comparativement à une population de sujets sains ou de patients atteints d'autres maladies chroniques.

La sédentarité, l'inflammation systémique, la dénutrition, l'utilisation des corticostéroïdes au long cours et l'âge sont reconnus comme des facteurs de risque d'ostéoporose et de baisse de la densité minérale osseuse dans cette population.

Elle peut aggraver le pronostic en favorisant des fractures en relation avec le système respiratoire (vertèbres, côtes) qui peuvent diminuer les capacités respiratoires.

6. Affections cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires sont des comorbidités majeures dans la BPCO. Elles sont une cause fréquente de décès dans cette population.

On retrouve l'insuffisance cardiaque droite (conséquence de l'hypertension artérielle pulmonaire), les maladies coronariennes athérosclérotiques (le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire majeure notamment d'athérosclérose), les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies cardiaques.

7. L'anémie

Elle est retrouvée chez 10 à 15% des patients atteints de BPCO sévère. Elle semble être liée à l'inflammation chronique.

8. Cancers

Les cancers pulmonaires, de la vessie, ORL sont dus à l'inhalation de particules et gaz toxiques comme le tabac et aggravent considérablement le pronostic vital des patients atteints de BPCO.

9. Dysfonction sexuelle :

Elle est d'origine multifactorielle (tabac, syndrome anxio-dépressif, hypogonadisme..) et fréquente chez les patients atteints de BPCO. Elle fait partie des facteurs d'altération de la qualité de vie.

X. Prise en charge et traitement à l'état stable de la bronchopneumopathie chronique obstructive

1. Objectifs

La bonne compréhension des objectifs du traitement de la BPCO, qui conditionnent les modalités d'évaluation de l'efficacité de la prise en charge et de l'évolution, est finalement au moins aussi importante que la connaissance des indications des différentes thérapeutiques disponibles.

Dans la BPCO, seules une stabilisation fonctionnelle (si le tabagisme est interrompu) et une réduction du retentissement de la maladie peuvent être espérées, contrairement à l'asthme, où un traitement de fond permet le contrôle optimal de la maladie dans plus de 90 % des cas.

Les traitements disponibles, même s'ils n'ont pas d'impact sur la survie ou sur le déclin de la fonction respiratoire (à l'exception bien sûr de l'aide à l'arrêt du tabac), améliorent la qualité de vie (dyspnée, tolérance à l'exercice, nombre et sévérité des exacerbations), surtout si le suivi est régulier et associé à une éducation thérapeutique.

Les objectifs des traitements sont :

- ✓ Améliorer la qualité de vie
- ✓ Réduire la mortalité
- ✓ Prévenir l'aggravation
- ✓ Traiter les complications : insuffisance respiratoire et cœur-pulmonaire chroniques, exacerbations
- ✓ Minimiser les effets indésirables des traitements
- ✓ Réduire le recours aux soins et donc le coût pour la société
- ✓ Réduire les symptômes
- ✓ Augmenter la tolérance à l'exercice

En pratique : quels outils ?

Les cliniciens aimeraient disposer d'indices fonctionnels respiratoires simples à mesurer, dont la variation immédiate sous traitement bronchodilatateur permettrait de prédire l'efficacité clinique à long terme.

Face à la faible valeur du VEMS dans ce contexte, d'autres indices ont été étudiés :

Volume inspiratoire maximal à la première seconde (VIMS) et courbe débit-volume partielle pour s'affranchir du collapsus des voies aériennes en expiration maximale forcée ; CPT, CRF, CI pour mesurer la distension.

Cependant, même s'ils semblent mieux corrélés à la dyspnée que le VEMS, aucun ne permet de prédire à l'échelon individuel l'efficacité clinique d'un bronchodilatateur.

Le clinicien doit donc apprécier le bénéfice lié au traitement pour chaque malade à l'aide de questions simples :

-quantification des symptômes (dyspnée, toux, expectoration, sommeil, activités quotidiennes)

-recours aux services médicaux non programmés, relevé de la consommation de bronchodilatateurs d'action rapide, fréquence et sévérité des exacerbations,

Ces éléments permettant une estimation de la qualité de vie

C'est donc finalement leur efficacité clinique qui doit avant tout guider les thérapeutiques, notamment en ce qui concerne les bronchodilatateurs.

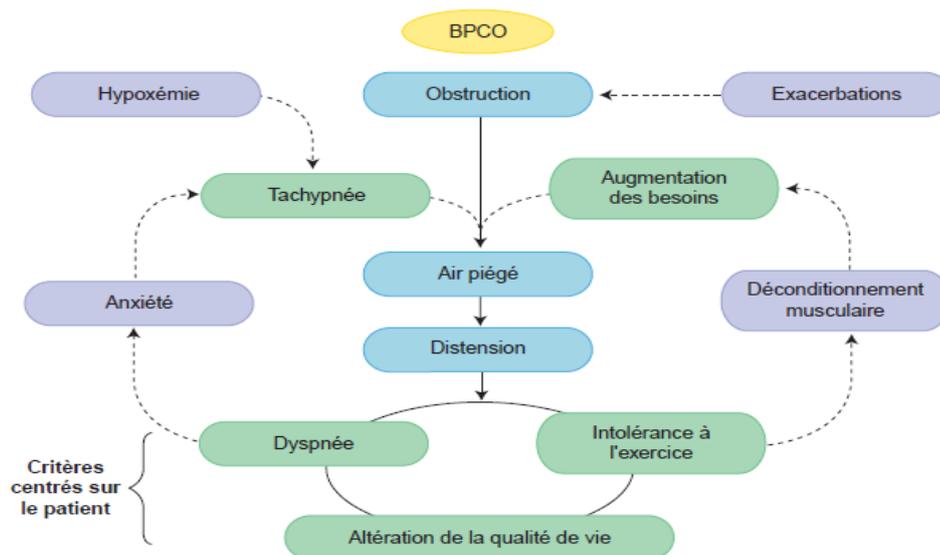


Figure 27 : mécanisme de l'altération de la qualité de vie au cours de la BPCO

2. Aide au sevrage tabagique :

Le tabagisme constituant le principal facteur de risque des BPCO Par l'action des produits irritants contenus dans la fumée inhalée (acroléine, oxydes de soufre et d'azote), le tabagisme augmente les sécrétions bronchiques, aggrave la réaction inflammatoire, la fibrose bronchiolaire et l'hypertrophie musculaire et accélère le déclin de la fonction ventilatoire.

L'arrêt du tabac est donc actuellement le premier et le meilleur traitement de la BPCO, tant sur les symptômes cliniques (toux, expectoration et dyspnée) que sur les paramètres fonctionnels.

L'aide à l'arrêt du tabagisme doit être proposée à tous les patients atteints de BPCO encore fumeurs l'aide à l'arrêt du tabac est fondamentale dans la prise en charge d'un patient encore fumeur, quelle que soit la sévérité de sa maladie.

En effet, le déclin du VEMS est corrélé à l'intensité du tabagisme (durée, importance de la consommation cumulée). sa décroissance annuelle, inférieure à 40 ml chez le non-fumeur, atteint 80 ml chez le fumeur.

Une aide active à l'arrêt du tabac est associée sur le long terme à un ralentissement du déclin du VEMS et à une réduction de mortalité.

L'aide au sevrage tabagique est souvent difficile, compte tenu d'une dépendance à la fois physique et psychocomportementale à la nicotine. La motivation à l'arrêt est un facteur essentiel du pronostic.

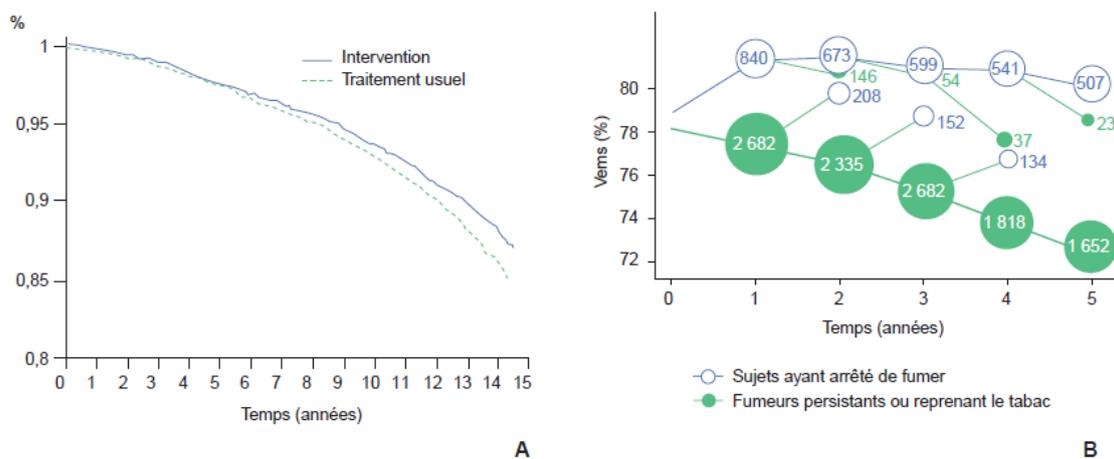


Figure 28 : effet de l'aide à l'arrêt du tabac sur la mortalité et le déclin à long terme de la fonction respiratoire

A : mortalité B : déclin du VEMS

Un antécédent dépressif majeur et/ou un traitement antidépresseur actuel (présents chez 30 % des fumeurs fortement dépendants), l'association à d'autres addictions (alcool, cannabis, amphétamines, benzodiazépines) sont des facteurs d'échecs et nécessitent une prise en charge spécifique.

A. Moyens médicamenteux

Les traitements médicamenteux actuellement disponibles pour l'aide au sevrage tabagique sont de deux ordres : les substituts nicotiques et certains psychotropes. D'autres approches sont à l'étude comme le vaccin anti-nicotine qui induit la production d'anticorps contre cette substance, qui en empêchent le passage à travers la barrière hématoencéphalique.

— Substituts nicotiques :

Différentes présentations pharmaceutiques existent :

-gommes ou tablettes sublinguales (2 ou 4 mg) : la nicotine est absorbée par la muqueuse buccale. L'avantage de ces formes par rapport aux timbres est l'obtention rapide d'un pic de nicotémie, ce qui permet un meilleur contrôle des pulsions

-dispositifs transdermiques (« timbre ») : ils délivrent environ 1 mg/h de nicotine. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 3 et 6 heures. On dispose actuellement de timbres de pharmacocinétique différente, libérant la nicotine sur 24 ou sur 16 heures ;

-Inhaleur : constitué par un tube creux contenant une cartouche poreuse imprégnée de nicotine (1 à 2 mg), sur lequel le fumeur tire comme une cigarette. Ce procédé permet d'associer la substitution nicotinique et la composante comportementale

-spray nasal : un pic plasmatique de nicotémie est obtenu en 5 à 10 minutes, ce qui permet de soulager plus rapidement les symptômes de manque.

En pratique :

- en cas de dépendance faible, la prise en charge repose sur le soutien psychologique et les stratégies comportementales ; les gommes ou les tablettes sublinguales peuvent être utilisées à la demande pour contrôler les envies de fumer ;
- en cas de dépendance moyenne ($4 \leq TF < 7$), la substitution nicotinique fait appel en première approche aux dispositifs transdermiques. La posologie initiale est de 21 mg/j chez les sujets dont la consommation est comprise entre 10 et 20 cigarettes par jour. Les gommes dosées à 2 mg ou les tablettes sublinguales peuvent être utilisées au lieu du dispositif transdermique à condition de recommander aux patients une prise régulière d'environ 1 gomme par heure
- en cas de forte dépendance ($TF \geq 7$), l'obtention d'un taux de substitution adéquat nécessite le recours à des posologies élevées (deux timbres de 30 cm²) ;
- en cas de persistance de pulsions à fumer ou de symptômes de sevrage, il est possible d'associer aux dispositifs transdermiques une substitution orale (gommes, tablettes ou inhalateur).

L'efficacité de la substitution nicotinique a été confirmée par plusieurs méta-analyses regroupant les essais randomisés effectués dans la population générale des fumeurs. Le traitement paraît d'autant plus efficace que la dépendance est forte. Il permet un doublement des taux de succès à 1 an par rapport au placebo.

— Psychotropes :

Chez le fumeur persistant, il peut exister une dépression sous-jacente parfois masquée, voire un véritable terrain psychotique chez les très gros fumeurs ($> 50/j$) (la nicotine a des propriétés antidépressives) qu'il est nécessaire de dépister afin de mettre en route le traitement adapté au moins 1 mois avant la date prévue d'arrêt du tabac pour minimiser le risque d'échec de la tentative de sevrage.

D'autres molécules à propriétés psychotropes, le bupropion et la varénicline, sont utiles à l'aide à l'arrêt du tabac, même en l'absence de tout désordre psychologique sous-jacent.

Bupropion (Zyban®) :

Le bupropion inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, expliquant son effet antidépresseur et son rôle dans l'aide à l'arrêt du tabac : l'augmentation de la concentration de dopamine dans les voies mésolimbiques et mésocorticales favorise l'activation du système de récompense cérébrale et réduit l'intensité des symptômes de manque.

Des études récentes ont montré une efficacité du bupropion (Zyban®), mesurée par le taux d'abstinence, 2 fois supérieure à celle du placebo . Il est indiqué chez les fumeurs ayant une dépendance modérée ou forte, motivés à l'arrêt.

L'association aux substituts nicotiques peut être envisagée d'emblée en cas de dépendance forte ou très forte ou secondairement en cas de persistance des symptômes de manque ou d'envie impérieuse de fumer chez les sujets traités par bupropion.

Les contre-indications sont :

- l'hypersensibilité au produit
- l'épilepsie
- les facteurs abaissant le seuil d'excitabilité cérébrale.

Il est recommandé de prescrire 150 mg/j la première semaine, puis 300 mg en deux prises espacées d'au moins 8 heures à partir de la deuxième semaine. La date d'arrêt du tabac doit se situer au cours de la deuxième semaine. La durée de traitement est de 7 à 9 semaines. La prolongation du traitement ne diminue pas le taux de rechutes.

Varénicline (Champix®) :

La varénicline, récemment commercialisée, est une molécule agoniste des récepteurs à l'acétylcholine, entrant en compétition avec la nicotine au niveau des récepteurs cérébraux que celle-ci stimule. Des études montrent que la varénicline a un effet supérieur au placebo et au bupropion sur le sevrage, avec également une diminution du risque de rechute après sevrage

B. Moyens non médicamenteux

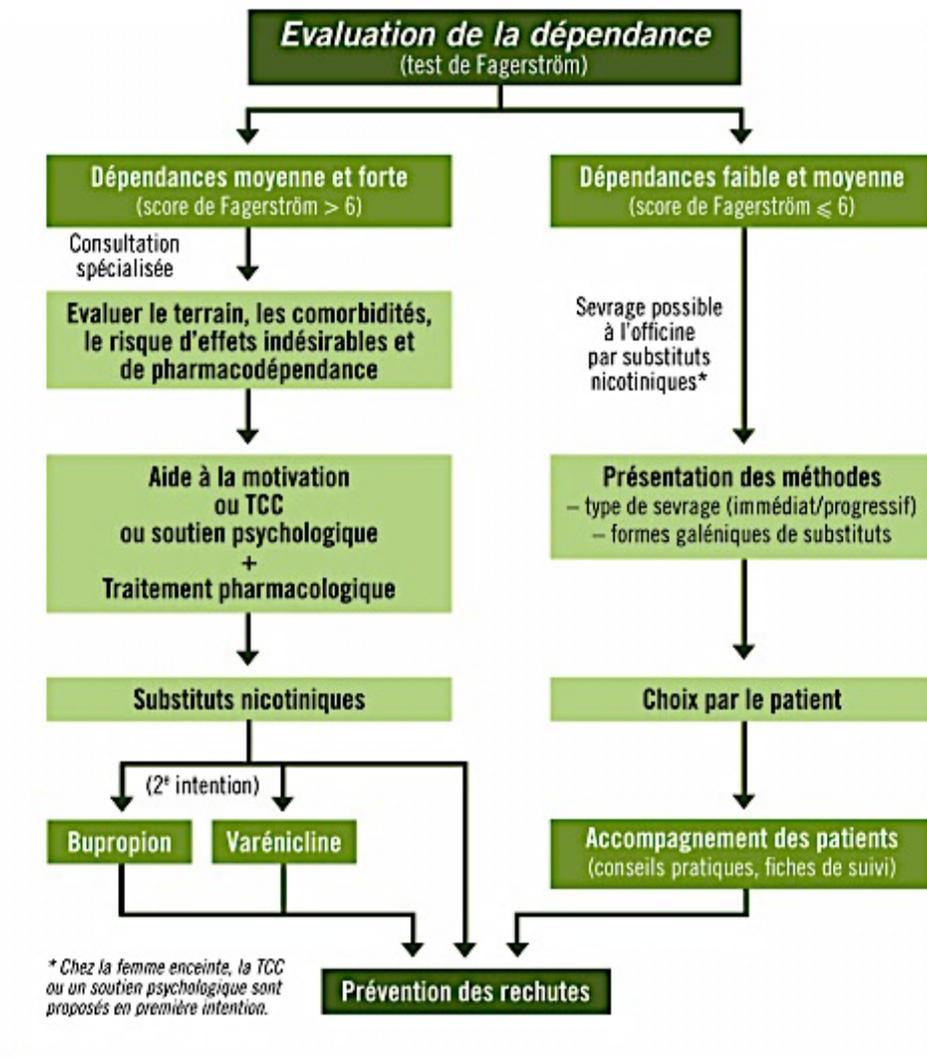


Figure 29 : choix des moyens non médicamenteux pour le sevrage tabagique selon la dépendance

Le traitement non médicamenteux repose sur les stratégies comportementales. Commencées dès la première consultation, elles doivent être systématiquement associées aux traitements pharmacologiques dont elles permettent d'améliorer le taux de succès. Elles ont pour but de renforcer la motivation des sujets, sans les culpabiliser (20 % des individus attribuent la rechute à une perte de leur motivation).

Elles permettent d'aider le patient à identifier les situations à risque de fumer, ainsi que d'établir les stratégies de lutte et de gérer les faux pas définis par la reprise ponctuelle ou transitoire du tabagisme.

Une psychothérapie peut être entreprise en cas de dépression sous-jacente

3. Traitements pharmacologiques

A. Bronchodilatateurs

— Indication, familles pharmacologiques

Les bronchodilatateurs représentent le principal traitement pharmacologique de la BPCO. Leur principale cible est la dyspnée, et ils sont indiqués dès lors que ce symptôme est présent, de façon intermittente (formes à courte durée d'action) ou quotidienne (formes à longue durée d'action).

Trois types de bronchodilatateurs, les bêta-2 adrénergiques (à courte ou longue durée d'action), les anticholinergiques (à courte ou longue durée d'action) et les méthylxanthines sont dotés d'une efficacité dans la BPCO.

— Bêta-2 agonistes :

Mode d'action :

L'intérêt principal des bêta-2 adrénergiques inhalés est de relaxer les fibres musculaires lisses bronchiques, et plus accessoirement de diminuer l'hyper réactivité bronchique et d'augmenter la fréquence des battements ciliaires. Ils sont dépourvus d'effets anti-inflammatoires cliniquement pertinents, même si des données in vitro suggèrent de tels effets à l'échelle biologique.

Les bêta-2 adrénergiques améliorent significativement les débits expiratoires, la dyspnée et la tolérance à l'exercice (augmentation significative de la distance parcourue au cours d'une épreuve de marche de 6 min, ou du temps d'endurance) grâce à une réduction de la distension thoracique.

Les bêta-2 adrénergiques au long cours sont aussi susceptibles de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations des patients atteints de BPCO ce qui, avec l'effet sur les symptômes, contribue à améliorer la qualité de vie.

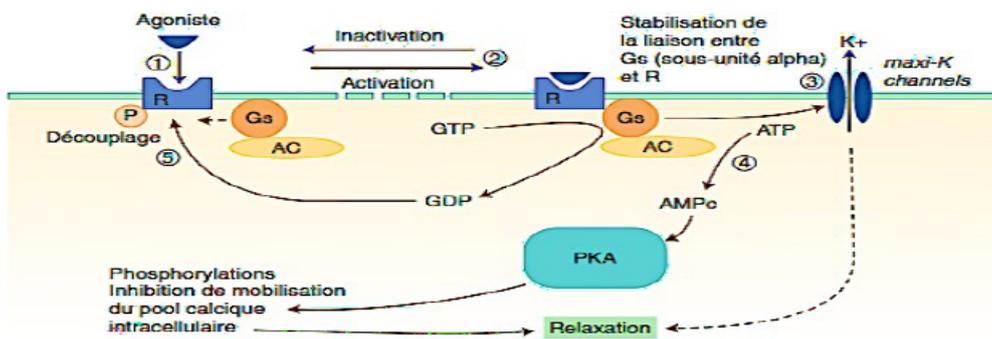
• Bêta-2 adrénergiques inhalés à courte durée d'action :

Les agents disponibles : salbutamol (Ventoline®), terbutaline (Bricanyl®) : ils induisent une bronchodilatation en quelques minutes, maximale en 15-30 minutes et durant jusqu'à 5 à 6 h.

- **Bêta-2 adrénergiques inhalés à longue durée d'action :**

Première génération : le salmétérol (Serevent®) et le formotérol (Foradil®) ont un effet bronchodilatateur persistant sur 12 heures et un délai d'action court, de quelques minutes pour le formotérol et de 30 à 60 minutes pour le salmétérol

Deuxième génération : l'indacatérol (Oslif®) dernier bronchodilatateur Bêta-2-agoniste mis sur le marché. Il a obtenu l'AMM le 30 novembre 2009•



R : récepteur ; P : phosphorylé ; Gs : protéine G stimulatrice ; AC : adénylate cyclase ; ATP : adénosine triphosphate ; GTP : guanosine triphosphate ; GDP : guanosine diphosphate ; PKA : protéine kinase A.

1. Liaison agoniste-récepteur : induction de liaison avec la protéine Gs.
2. Couple récepteur-protéine Gs active l'AC.
3. Couple récepteur-protéine Gs active, en fonction de l'agoniste, les canaux potassiques, ce qui participe accessoirement à la relaxation de la cellule musculaire lisse.
4. L'AC hydrolyse l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate (AMPc) qui active la protéine kinase responsable de la relaxation de la cellule musculaire lisse.
5. L'activation de la protéine Gs libère de la GTP qui induit le découplage du récepteur de protéine Gs.

Figure 30 : mécanisme des bronchodilatateurs Beta2 agoniste

Effets secondaires

-troubles du rythme cardiaque, ce d'autant que les malades sont souvent âgés et porteurs de comorbidités cardiovasculaires.

-une majoration de l'hypoxémie après nébulisation de bêta-2 agonistes en période « aiguë », qui pourrait être en rapport avec l'amélioration de la ventilation de zones hypoperfusées, accentuant l'effet shunt

- l'hypokaliémie

➤ Toutefois, la pertinence clinique de ces phénomènes n'est pas établie.

Choix de la voie d'administration

-Pour un usage au long cours, les bêta-2 adrénergiques peuvent être administrés par voie inhalée à l'aide d'aérosols doseurs standards ou auto-déclenchés, par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur ou par voie orale (terbutaline LP, bambutérol).

-L'utilisation de la voie inhalée permet de diminuer le risque d'effets secondaires et d'augmenter l'efficacité, optimisant ainsi l'index thérapeutique.

-La voie nébulisée peut être conseillée en cas d'efficacité insuffisante du traitement par aérosols doseurs.

-La voie orale n'est justifiée que chez les patients incapables d'utiliser toute voie inhalée

— Anticholinergiques

Mode d'action

Le tonus vagal cholinergique accentue l'obstruction bronchique chez les patients BPCO. En le réduisant, l'ipratropium diminue l'hyper-réactivité bronchique induite par la métagoline et, dans une moindre mesure, par l'histamine et la bradykinine

Les anticholinergiques ont un effet bronchodilatateur en règle générale comparable à celui des bêta-2 agonistes dans la BPCO mais ont un délai d'action plus lent, maximum en 30 à 90 minutes.

Ils améliorent la dyspnée et la capacité d'exercice évaluée par le test de marche, eux aussi grâce à un effet bénéfique sur la distension. Un bénéfice clinique et économique lié à l'effet sur les exacerbations (réduction des hospitalisations et de leur durée, ainsi que du nombre de jours d'antibiothérapie ou de corticothérapie) a pu être montré avec le bromure d'ipratropium seul ou associé au salbutamol et, surtout, avec le tiotropium.

Les anticholinergiques n'existent que sous forme inhalée pour le traitement de la BPCO.

Formes à courte durée d'action

Le bromure d'ipratropium (Atrovent®) et le bromure d'oxitropium (Tersigat®) sont des antagonistes des trois types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3. Parmi ces récepteurs, les M1 et M3 sont bronchoconstricteurs tandis que les M2 exercent un rétrocontrôle négatif sur les effets de l'acétylcholine.

La durée d'action de ces produits est de 4 à 6 heures.

Les posologies recommandées sont de 2 bouffées × 4/j mais des posologies plus élevées (4 à 8 bouffées × 4/j) peuvent être utilisées, sans effet secondaire notable.

L'ipratropium est aussi disponible pour nébulisations, chaque dosette contenant 500 µg d'ipratropium (qui constitue la dose recommandée à raison de 2 à 4 nébulisations par jour).

Forme à longue durée d'action

Le bromure de tiotropium (Spiriva®) est un anticholinergique de longue durée d'action qui a une sélectivité dynamique pour les récepteurs muscariniques à effet bronchoconstricteur M1 (récepteur à l'acétylcholine des ganglions présynaptiques) et M3 (récepteur postsynaptique à l'acétylcholine) . Sa demi-vie de dissociation beaucoup plus grande que pour l'ipratropium se traduit par une action prolongée sur la fonction respiratoire (30 h) autorisant une seule prise par jour et qui permettra peut-être d'améliorer l'observance du traitement et la qualité de vie.

Outre la facilité d'emploi liée à la prise quotidienne unique, ses effets sur les symptômes, la qualité de vie, les exacerbations sont plus marqués que ceux de l'ipratropium.

Tolérance :

L'effet secondaire principal est une sécheresse de bouche chez environ 10-15 % des patients.

Le seul risque majeur est celui du glaucome en cas de projection oculaire d'un aérosol. Des cas de rétention aiguë d'urine ont aussi été rapportés.

La tolérance cardiovasculaire est excellente

— Méthylxanthines

La théophylline est un inhibiteur non spécifique et de faible puissance des phosphodiésterases, ayant des propriétés bronchodilatatrices, anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Un effet anti-inflammatoire de la théophylline a été démontré in vitro, Toutefois, la pertinence de cette activité anti-inflammatoire n'a pas été démontrée en clinique.

Plusieurs études témoignent d'une amélioration de la dyspnée, de la capacité à l'exercice, de la mécanique respiratoire et de la force musculaire respiratoire mais à des degrés variables selon les patients. Le problème majeur de la théophylline est sa marge thérapeutique étroite et les difficultés à obtenir des taux sanguins stables du médicament.

Ces derniers fluctuent en effet en fonction du tabagisme chronique, de l'âge, d'une fièvre, d'une insuffisance cardiaque ou hépatique et en fonction de nombreuses interactions médicamenteuses.

La théophylline a une efficacité inférieure aux bronchodilatateurs inhalés et est moins bien tolérée.

Elle peut être utile chez certains malades en association avec les bronchodilatateurs inhalés.

Elle n'est pas indiquée en première intention mais peut s'avérer utile chez certains patients lorsque les autres bronchodilatateurs sont insuffisants.

Choix du traitement bronchodilatateur en pratique :

Comme cela a été énoncé plus haut, les effets des bronchodilatateurs sont surtout :

- une diminution de la dyspnée par réduction de la distension dynamique
- une baisse du nombre d'exacerbations et une amélioration de la qualité de vie et de la tolérance à l'exercice, même en cas d'obstruction bronchique pas ou peu réversible.

Par conséquent, le traitement doit être évalué principalement sur ces critères cliniques et non plus sur l'analyse des débits expiratoires (dont le VEMS).

Les deux familles de bronchodilatateurs inhalés (anticholinergiques et bêta-2 agonistes de courte et longue durée d'action) ont une efficacité comparable et rien ne permet de prédire à quelle famille tel patient répondra le mieux.

L'efficacité insuffisante d'un bronchodilatateur doit conduire à changer de classe thérapeutique ou/puis à les associer sachant que leur mode d'action est différent : les anticholinergiques réduisent le tonus vagal cholinergique et agissent principalement au niveau des voies aériennes proximales alors que les bêta-2 adrénergiques agissent directement sur le muscle lisse, au niveau des petites voies aériennes.

De fait, les effets cliniques des anticholinergiques (ou de la théophylline) et des bêta-2 adrénergiques sont additifs, particulièrement lorsque des doses sous-optimales de chaque agent pharmacologique sont employées (minimisant les effets adverses comme la tachycardie ou les tremblements liés aux bêta-2 agonistes). C'est pourquoi des associations fixes de bêta-2 adrénergiques à courte durée d'action et d'atropiniques ont été développées (Bronchodual®).

B. Corticostéroïdes

— Mode d'action

Les glucocorticoïdes inhibent profondément la production de cytokines par les lymphocytes T ainsi que l'expression de molécules d'adhésion nécessaires à la migration des cellules inflammatoires vers les bronches, et diminuent la sécrétion de mucus chez l'asthmatique.

En outre, ils stimulent la production d'antiprotéases telles que l'alpha-1 antitrypsine ou le *secretory leukoprotease inhibitor* (SPLI) par les cellules épithéliales pulmonaires et pourraient exercer ainsi un effet protecteur sur les structures bronchiques et alvéolaires.

L'asthme et les BPCO peuvent déboucher sur des tableaux cliniques indiscernables d'IRCO et il peut exister une BPCO tabagique et un asthme véritable ou une BPCO et une hyperréactivité bronchique importante (« composante spastique »).

Les indications des corticoïdes oraux ou inhalés ne sont probablement pas différentes dans ces cas de ce qu'elles sont dans l'asthme.

Au cours d'une BPCO « pure », l'intérêt de la corticothérapie est beaucoup plus discuté dans la mesure où l'inflammation qui caractérise la BPCO (infiltration à neutrophiles, lymphocytes CD8+ de type Tc1, macrophages) est différente de celle de l'asthme (où les cellules dominantes sont les éosinophiles, les lymphocytes CD4+ Th2 et les mastocytes), et naturellement moins sensible à la corticothérapie.

De plus, le stress oxydant induit par la fumée de tabac et pérennisé par la réaction inflammatoire diminue l'expression d'enzymes nucléaires impliquées dans la réponse à la

corticothérapie (histone désacétylase 2 ou HDAC2, qui « enroule » la chromatine et empêche ainsi la transcription de gènes pro-inflammatoires).

— Corticothérapie inhalée en association aux bêta-2 agonistes de longue durée d'action

L'administration de corticoïdes inhalés diminuerait la densité des cellules inflammatoires, avec des effets favorables sur les symptômes, les exacerbations, la qualité de vie, sans pour autant modifier le déclin fonctionnel respiratoire.

Ces effets sont plus marqués lorsque le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur prédite et que des exacerbations répétées sont rapportées. Mais, même dans ce contexte, leur amplitude est limitée.

Compte tenu de ces données, un traitement continu par corticoïdes inhalés n'est indiqué que sous forme de combinaisons avec un bêta-2 agoniste de longue durée d'action, chez les patients symptomatiques ayant un VEMS < 50 % des valeurs théoriques et des exacerbations fréquentes justifiant des cures de corticothérapie orale et/ou d'antibiotiques

— Corticothérapie orale

Test aux corticoïdes

L'objectif d'un test aux corticoïdes est d'évaluer la corticosensibilité d'un patient atteint de BPCO.

Les modalités du test aux corticoïdes sont très variables.

La plupart des recommandations préconisent une dose de 0,5 mg/kg/j pendant 2 semaines.

Son efficacité est appréciée à partir des symptômes mais surtout par rapport à l'amélioration du VEMS. Malheureusement, la réponse à un test aux corticoïdes ne permet pas de prédire l'efficacité des corticoïdes inhalés.

Ces tests ne sont donc plus indiqués, sauf pour le diagnostic différentiel ou la recherche d'un asthme associé.

Corticothérapie orale au long cours

Les patients chez qui les corticoïdes oraux ont un effet net sur l'obstruction bronchique ont davantage des caractéristiques histologiques et cliniques d'asthmatiques que de BPCO.

En pratique, la corticothérapie par voie générale dans les BPCO tabagiques sans composante asthmatique, à l'état stable, n'est pas indiquée et est même contre-indiquée, pour deux raisons : absence de démonstration d'une efficacité clinique et effets secondaires fréquents et majeurs.

Certains de ces effets pourraient en outre être plus fréquents et problématiques en cas de BPCO : aspergillose, mycobactérioses, dysfonctionnement musculaire, altération de l'état nutritionnel.

Il a ainsi été montré que la corticothérapie inhalée est associée à une réduction d'effet de la réhabilitation et à une surmortalité

C. Mucomodificateurs

Aucun intérêt selon les dernières recommandations

D. Les dispositifs d'inhalation

L'efficacité des traitements dans la BPCO ciblant les voies aériennes pulmonaires dépend des molécules utilisées mais aussi des systèmes d'administration de celles-ci.

Ils doivent permettre un dépôt du médicament sur l'ensemble de l'arbre bronchique et notamment au niveau de la partie distale.

Le choix du système d'inhalation doit être adapté au type de médicaments utilisés et aux aptitudes du malade afin de favoriser l'adhésion et l'observance du traitement.

Dans la BPCO, les patients sont pour la plupart âgés de 60 ans et plus et ils peuvent rencontrer des difficultés à utiliser correctement les dispositifs.

Quatre types de dispositifs d'inhalation sont actuellement disponibles pour administrer par voie inhalée les bronchodilatateurs et les corticoïdes.

1/Les aérosols doseurs et leurs dérivés

Le médicament, en suspension dans un gaz propulseur liquéfié sous pression de type hydrofluoroalkane (HFA-134a), est conditionné dans une cartouche métallique.

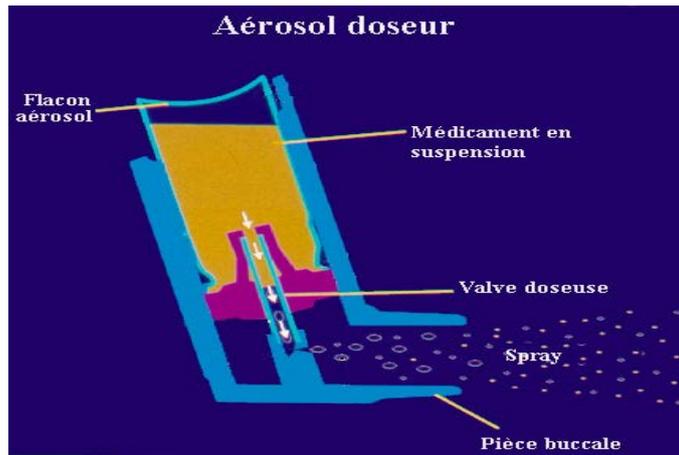


Figure 31 : aérosol doseur -mécanisme-

On distingue les aérosols doseurs :

- Pressurisés où la dose de médicament est libérée en appuyant manuellement sur le dispositif.
- Pressurisés auto déclenchés où la génération de l'aérosol est déclenchée par le flux inspiratoire. à partir d'un niveau de flux minimal, un clapet s'ouvre et actionne un mécanisme qui appuie sur la cartouche, libérant la dose.



Figure 32 : Pressurisés auto-déclenché

Avec chambre d'inhalation : L'aérosol doseur est fixé sur la chambre d'inhalation qui lui correspond. Elle est utilisée lorsque le patient présente des difficultés de coordination main-poumon ou un débit inspiratoire fortement diminué. Elle a une place intéressante lors des exacerbations de BPCO.



Figure 33 : chambre d'inhalation

2/ Les inhalateurs de poudre sèche

Ils sont constitués d'une poudre sèche de médicament finement divisée, seul ou en mélange avec un transporteur (lactose par exemple).

Elle est conditionnée en dose unique soit en gélule soit dans un réservoir.

Les récipients ne sont pas mis sous pression. Les particules sont placées en suspension dans l'air sous l'action du mouvement inspiratoire du patient.

Ils permettent d'éviter les problèmes de coordination main-poumon mais la quantité de médicament qui atteint les poumons va être influencée par le débit du flux inspiratoire. Et cela peut engendrer un problème de reproductibilité de la dose inhalée.



Figure 34 : Les inhalateurs de poudre sèche

3/ L'inhalateur « soft mist »

Le Respimat® est le seul inhalateur « soft mist ». Il contient le traitement à inhaler sous forme d'une solution stockée dans une cartouche cylindrique.

Un « brumisat » est émis de manière mécanique au moyen d'un ressort comprimé interne au dispositif permettant une inhalation indépendante de l'inspiration du patient. Mais il demande une certaine coordination main-poumon de la part du patient.

Par rapport aux aérosols doseurs cette coordination est facilitée étant donné que le « brumisat » est émis lentement sur une durée prolongée.

Cette diffusion lente et prolongée contribue aussi à un dépôt pulmonaire plus important et reproductible.

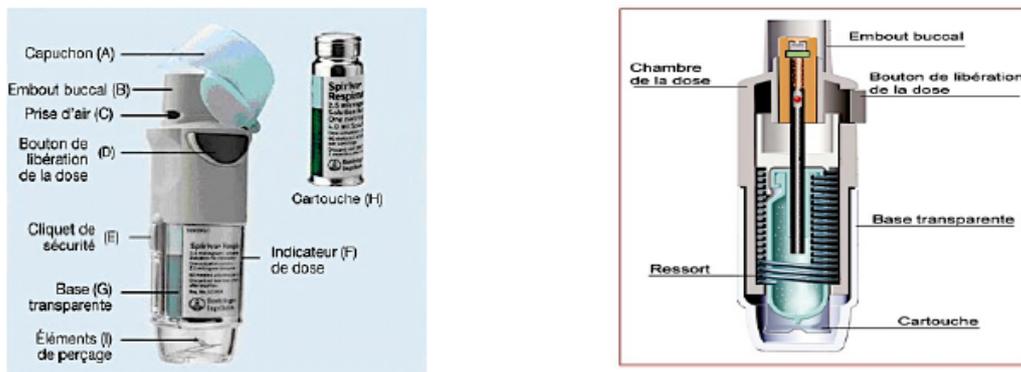


Figure 35. Inhalateur type RespiMat® a) vue extérieure / b) vue intérieure

4/ Les nébuliseurs

Les systèmes de nébulisation sont utilisés dans la BPCO dans les cas d'urgence notamment lors d'exacerbations importantes ou lorsque le patient est incapable d'utiliser correctement les autres dispositifs.

Les appareils pneumatiques sont les plus utilisés. Ils ont pour principe de fonctionnement de générer un flux d'air à grande vitesse qui, par effet venturi, aspire la solution à nébuliser et la projette sur l'impacteur afin de faire éclater celle-ci en aérosol.

L'appareil est composé d'un générateur pneumatique et d'une interface reliant l'appareil au patient. L'interface recommandée est un embout buccal simple plus efficace qu'un masque.

On aura recours au masque seulement dans le cas où le patient est incapable de respirer uniquement par la bouche.

Les bronchodilatateurs sont les seuls à avoir l'AMM pour l'administration en nébulisation dans la BPCO.

On distingue deux bêta-2-adrenergiques de courte durée d'action (la terbutaline et le salbutamol) et un anticholinergique de courte durée d'action (l'ipratropium). La prescription de ces médicaments est réservée aux pneumologues.

La nébulisation d'un mélange de deux bronchodilatateurs de classe différente tel que le salbutamol et l'ipratropium ou la terbutaline et l'ipratropium est possible même si la règle est de nébuliser un seul médicament à la fois.



Figure 36 : nébuliseur

Tableau 8. Avantages et inconvénients des dispositifs d'inhalation

Classe des dispositifs	Types	Avantages	Inconvénients
Aérosols doseurs	Pressurisés	<ul style="list-style-type: none"> -Prêt à l'emploi -S'affranchit du débit inspiratoire -Ressenti de la prise -Adaptation chambre inhalation -Bonne reproductibilité dose émise 	<ul style="list-style-type: none"> -Coordination main poumon requise -Nécessité gaz propulseur -Dépôt oro-pharyngé important
	Auto-déclenchés	<ul style="list-style-type: none"> -Pas de coordination requise -Bonne reproductibilité de la dose émise -Meilleur dépôt pulmonaire -Ressenti de la prise 	<ul style="list-style-type: none"> -Nécessité débit inspiratoire (30ml/min) -Dépôt oro-pharyngé -Pas de branchement sur chambre
	Avec chambre d'inhalation	<ul style="list-style-type: none"> -Pas de coordination requise -S'affranchit du débit inspiratoire -Faible dépôt oro-pharyngé 	<ul style="list-style-type: none"> -Variabilité dose inhalée -Déperdition dans la chambre -Nécessité gaz propulseur -Encombrant et compliqué chez certains patients
Inhalateurs de poudre		<ul style="list-style-type: none"> -Pas de coordination main-poumon -Aucun gaz propulseur -Dépôt oro-pharyngé faible -Ressenti de la prise -Compact et peu encombrant 	<ul style="list-style-type: none"> -Difficultés chargement de la dose (personnes âgées) -Nécessité débit inspiratoire -Variabilité dose inhalée -Pas de branchement sur chambre -Sensibilité humidité
indépendant des «brumisat »		<ul style="list-style-type: none"> -Absence de gaz propulseur -Bonne reproductibilité de la dose émise Inhalateur indépendant des capacités inspiratoires -Dépôt oro-pharyngé faible -Meilleur dépôt pulmonaire -Ressenti de la prise 	<ul style="list-style-type: none"> -Coordination main-poumon requise -Difficulté d'utilisation

5/ Inhibiteurs de la phosphodiesterase-4

Conformément aux lignes recommandations GOLD 2020, ils peuvent avoir une place comme thérapie d'appoint pour un sous-groupe de personnes présentant des symptômes persistants ou des exacerbations malgré une gestion optimale de la BPCO (par exemple les personnes dont l'état n'est pas contrôlé par des associations d'agonistes à dose fixe et à action prolongée beta₂-agonistes et de corticostéroïdes inhalés).

Des essais à plus long terme sont nécessaires pour déterminer si les inhibiteurs de PDE₄ modifient ou non le déclin du volume expiratoire forcé durant la première seconde, l'hospitalisation ou la mortalité dans la BPCO.

E. Traitement des manifestations associées

— Troubles du sommeil, anxiété et dépression

25 à 75 % des malades atteints de BPCO souffrent de troubles du sommeil, d'altérations des fonctions cognitives, d'anxiété ou de dépression.

Ces symptômes sont souvent méconnus, mais ont pourtant un impact négatif en provoquant un repli social, des troubles des fonctions supérieures et sexuelles, altérant davantage encore la qualité de vie du patient.

Le traitement pharmacologique des symptômes psychologiques doit, chez les malades hypercapniques :

- privilégier les agents les moins déprimeurs de la ventilation : antidépresseurs, certains anxiolytiques et hypnotiques (zolpidem, zopiclone, buspirone), neuroleptiques, antihistaminiques sédatifs ;
- s'accompagner d'une surveillance clinique et gazométrique rapprochée, en particulier au cours des premiers jours de traitement

— Anomalies respiratoires du sommeil (hors désaturations « simples »)

Certains malades atteints de BPCO présentent aussi de véritables syndromes d'apnées du sommeil, l'association étant connue sous le terme **overlap syndrome**. Elle doit être recherchée en cas de :

- discordance entre une faible sévérité de l'obstruction et absence d'hypoxémie diurne d'une part et hypertension artérielle pulmonaire permanente ou retentissement cardiaque droit (ou polyglobulie) d'autre part ;
- symptomatologie clinique évocatrice d'apnées du sommeil (hypersomnolence diurne), notamment s'il existe des facteurs de risque spécifiques (surpoids, morphologie céphalique) et devant l'existence de désaturations itératives en oxymétrie.

Le traitement du syndrome d'apnées du sommeil dans le cadre des *overlap syndromes* ne diffère pas de celui qui est préconisé dans le cas général, en l'absence de BPCO

— Insuffisance ventriculaire droite

La supplémentation en oxygène reste le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur la survie des patients atteints de BPCO présentant une insuffisance respiratoire sévère avec hypertension artérielle pulmonaire par vasoconstriction hypoxique.

En cas d'insuffisance cardiaque droite (ICD) avérée, avec syndrome oedémateux, les diurétiques peuvent être utilisés mais avec prudence en raison des risques d'hypovolémie, de désordres hydroélectrolytiques et, pour certains d'entre eux, d'alcalose métabolique réduisant la commande centrale de la ventilation.

Les digitaliques ne sont pas indiqués dans le traitement de l'ICD car l'hypoxémie et l'acidose peuvent en majorer les effets adverses (troubles du rythme). Le bénéfice des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le traitement des BPCO hypoxémiques avec hypertension artérielle pulmonaire n'est pas démontré.

Les vasodilatateurs ne sont pas indiqués, qu'il s'agisse d'inhibiteurs calciques ou d'autres classes thérapeutiques. Les inhibiteurs calciques inhibent à court terme la vasoconstriction pulmonaire hypoxique ; ils pourraient donc être dotés d'un effet bénéfique sur l'hémodynamique pulmonaire. Cependant, certaines études ne rapportent aucun bénéfice à plus long terme, que ce soit en termes de symptômes ou de mortalité, avec même parfois des conséquences néfastes sur les rapports ventilation-perfusion (effet shunt par vasodilatation dans des zones hypoventilées).

F. Contre-indications médicamenteuses

-Tous les médicaments antitussifs sont strictement contre-indiqués.

-Les bêtabloquants sont théoriquement contre-indiqués car ils sont susceptibles d'aggraver l'obstruction bronchique, par inhibition du tonus adrénergique et réduction de l'efficacité des bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques. Toutefois, des revues systématiques n'ont pas montré d'effet néfaste de ces agents (en tout cas lorsqu'ils sont cardiosélectifs) dans le cas général, probablement en raison du niveau de réactivité bronchique beaucoup plus faible dans la BPCO que dans l'asthme. Ces données doivent toutefois être pondérées par les faibles effectifs des études concernées.

Les bêtabloquants peuvent donc éventuellement être autorisés sous surveillance initiale rapprochée, si l'indication cardiovasculaire est forte.

-Les inhibiteurs calciques peuvent aggraver l'hypoxémie en inhibant la vasoconstriction hypoxique.

-Les effets indésirables des digitaliques peuvent être potentialisés par l'hypoxémie et l'acidose.

-En cas d'inflation hydrosodée, les diurétiques peuvent être utilisés chez les patients atteints de BPCO avec une surveillance rigoureuse de la fonction rénale et du bilan hydroélectrolytique car ils peuvent induire une alcalose métabolique le plus souvent par le biais d'une hypovolémie relative conduisant à la réabsorption de bicarbonates au niveau du tube contourné proximal, source d'hypoventilation.

-Tous les médicaments sédatifs sont théoriquement contre-indiqués.

Il faut toutefois souligner que, en cas de tassement vertébral ou de fracture de côte, l'utilisation de morphiniques sous surveillance est préférable à la persistance d'une douleur intense, qui peut induire une hypoventilation alvéolaire et une insuffisance respiratoire aiguë.

De même, certains malades prennent au long cours des benzodiazépines à dose faible et régulière, sans complication respiratoire en l'absence d'augmentation des doses ou d'exacerbation.

-les traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive sont contre indiqués dans l'HTAP secondaire à la BPCO

G. Vaccinations

Les infections virales, dont la grippe, peuvent être responsables d'exacerbations au cours des BPCO, par le biais de pneumopathies virales exclusives ou avec surinfections bactériennes.

-vaccin grippal annuel

-La vaccination antipneumococcique par le vaccin polysaccharidique à 23 valences a une efficacité démontrée dans la prévention des infections invasives à pneumocoque est conseillée tous les 5 ans chez les patients atteints de BPCO dans la plupart des pays industrialisés.

-vaccination zona est recommandée pour les patients à partir de l'âge de 65 ans et jusqu'à l'âge de 74 ans en l'absence d'immunosuppression.

4. Traitements non pharmacologiques

Outre l'aide à l'arrêt du tabac, de multiples mesures non médicamenteuses peuvent participer à améliorer, sinon l'histoire naturelle, du moins la qualité de vie des malades atteints de BPCO.

Avant même d'en arriver au stade où une intervention structurée est nécessaire, il s'agit avant tout de maintenir une activité physique régulière et un régime alimentaire équilibré.

A. Réduction de l'exposition aux aérocontaminants

Si le tabagisme est la première cause de BPCO (80 % des cas), 6 % des sujets non fumeurs développent cette maladie .

Le tabagisme passif ou des aérocontaminants d'origine professionnelle sont alors le plus souvent en cause : plusieurs catégories d'activités peuvent exposer à des particules organiques (coton, bois), des particules inorganiques (poussières de métal, roche) ou des gaz toxiques (isocyanates, SO₂, NO₂).

Il s'agit en particulier des métiers de la mine, de l'agriculture, de l'industrie chimique ou de la métallurgie . Il est donc nécessaire de prévenir les risques liés à ces expositions par l'identification des situations à risque (mesure des concentrations dans l'air) et la mise en place de protections (masques adéquats, ventilation, maîtrise de sources de polluants), ainsi que l'éviction des sujets à risque.

Les patients exposés à titre professionnel à des aérocontaminants doivent faire l'objet d'une évaluation de la fonction respiratoire, d'une information (qui est l'occasion d'une sensibilisation aux risques synergiques avec le tabagisme) et d'une surveillance, légalement limitée à la période d'exposition mais qui doit médicalement se poursuivre au-delà.

Dans certains cas, le diagnostic de BPCO peut conduire à une indemnisation (maladie professionnelle) ou à un reclassement professionnel.

B. Réhabilitation respiratoire

La « réhabilitation respiratoire » a pour but, grâce à une approche multidisciplinaire et personnalisée, de restituer au patient la plus grande capacité possible sur les plans médical, intellectuel, émotionnel, social et professionnel.

Elle repose sur l'éducation thérapeutique, la prise en charge nutritionnelle et si besoin psychologique et sociale, la reprise d'activités physiques adaptées et régulières, la lutte contre la sédentarité et parfois la kinésithérapie respiratoire.

Elle a pour préalable indispensable l'optimisation du traitement pharmacologique.

L'efficacité de la réhabilitation respiratoire est reconnue de façon consensuelle : réduction de la dyspnée, amélioration de la tolérance à l'effort, de la qualité de vie et des capacités fonctionnelles, réduction du nombre de jours d'hospitalisation.

— Réentraînement à l'exercice

Le but du réentraînement à l'effort est de réduire les conséquences de la maladie respiratoire chronique sur la musculature périphérique.

Quel que soit le stade de la BPCO, un réentraînement de 4 à 6 semaines conduit à une amélioration de la dyspnée, de l'endurance et de la qualité de vie, une diminution du

nombre des exacerbations et des hospitalisations et entraîne un impact sur le coût de la santé.

Le déconditionnement musculaire périphérique est un mécanisme majeur de la dyspnée dans les BPCO. L'entraînement physique permet de rompre les cercles vicieux qui le soutiennent, en améliorant la capacité oxydative des muscles périphériques.

Le réentraînement à l'exercice des BPCO repose sur la pratique d'un effort physique régulier, pendant une durée aussi longue que possible, toujours en deçà du seuil de dyspnée, à une intensité correspondant au seuil de passage en métabolisme anaérobie (qui lui-même correspond approximativement au seuil de dyspnée), déterminé au mieux par une épreuve d'effort maximale sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant.

Les programmes de réentraînement, qu'ils soient organisés à domicile ou dans des centres spécialisés (en ambulatoire ou en internat), comprennent généralement des exercices ciblant aussi bien les membres inférieurs (tapis roulant, escaliers, vélo, musculation) que la ceinture scapulaire et les membres supérieurs (rameur, haltères, cycloergomètre, natation...).

Pour être efficaces, les séances doivent comporter 30 à 60 minutes d'effort en une ou deux séances quotidiennes, 3 à 5 jours par semaine.

La durée totale du programme varie en général entre 6 et 12 semaines. Des séances de « maintien des acquis » sont utiles par la suite.

Les contre-indications sont :

- une insuffisance cardiaque sévère non compensée,
- une maladie coronarienne symptomatique,
- certaines affections ostéoarticulaires, les maladies neuromusculaires,
- l'absence de motivation et l'absence de compliance au traitement.

L'évaluation des résultats se fait bimensuellement à l'aide d'un test de marche de 6 minutes.

— Prise en charge nutritionnelle

Une surcharge pondérale aggrave la dyspnée et le déconditionnement musculaire et doit être combattue par un régime adapté. À l'inverse, la dénutrition altère la qualité de vie, augmente le risque de recourir à la ventilation artificielle, diminue la tolérance à l'effort et l'espérance de vie.

La prévalence de la dénutrition, définie par un indice de masse corporelle (IMC) < 20 kg/m², est estimée à 20 % des patients atteints de BPCO et traités par OLD et/ou ventilation artificielle à domicile.

La dénutrition a une valeur pronostique indiscutable, plusieurs études ayant par exemple clairement démontré que, dans les décompensations aiguës de BPCO, la diminution de l'IMC est associée à une surmortalité et un risque accru d'exacerbation, indépendamment de l'âge et de la fonction ventilatoire

Les facteurs de risque de survenue d'une dénutrition sont : la sévérité de l'obstruction bronchique, l'importance des lésions d'emphysème, l'hypoxémie chronique, la répétition des décompensations respiratoires aiguës, une suppuration bronchique chronique et, très probablement, à nouveau l'inflammation systémique.

Une augmentation d'au moins 30 % des apports caloriques a des effets bénéfiques sur le plan nutritionnel et respiratoire : augmentation du poids corporel, de la force des muscles respiratoires, de la force des muscles squelettiques périphériques, de la tolérance à l'effort et de l'état immunitaire

La nutrition entérale réalisée par l'intermédiaire d'une gastrotomie percutanée endoscopique est peu utilisée, mais pourrait peut-être se voir indiquée chez des patients très dénutris après l'échec des suppléments oraux.

— Kinésithérapie

Drainage bronchique

La kinésithérapie de drainage bronchique consiste en l'utilisation de techniques, instrumentales ou non, qui améliorent la clairance mucociliaire bronchique et pourraient

théoriquement contribuer à enrayer le processus inflammatoire en limitant la stase des sécrétions et donc le risque d'infection bronchique.

Elle est indiquée chez les patients hypersécrétants ou ayant des difficultés à expectorer.

Les principales techniques reposent sur la toux dirigée, la technique d'expiration forcée (FET), l'augmentation du flux expiratoire (AFE) et l'éducation à l'autodrainage.

Peu de travaux confirment l'efficacité de ces techniques au cours des BPCO en dehors des exacerbations s'accompagnant de sécrétions gênant la ventilation et difficiles à évacuer.

Par conséquent, la kinésithérapie de drainage des BPCO doit être limitée à des périodes courtes, sauf peut-être chez les malades qui présentent de façon permanente des sécrétions de ce type.

Exercices respiratoires

Ils permettraient d'améliorer les conditions mécaniques de la ventilation et par conséquent la distribution aérienne et les échanges gazeux.

Ils reposent en général sur une modification du profil ventilatoire avec ralentissement de la fréquence respiratoire, augmentation du volume courant, optimisation de la fonction diaphragmatique, correction des asynchronismes respiratoires, développement d'une expiration freinée, à lèvres pincées.

Aucune étude ne montre de bénéfice au long cours et le risque de ces exercices est par ailleurs non nul : risque de majorer les inégalités ventilation/perfusion et donc l'hypoxémie (en reventilant des zones mal perfusées) et risque de majorer le travail élastique respiratoire par le biais d'une augmentation de la distension, en voulant augmenter le volume courant chez les obstructifs les plus sévères.

Entraînement des muscles inspiratoires

Des facteurs métaboliques (hypoxémie, dénutrition, inflammation systémique, effets de la corticothérapie au long cours) sont susceptibles d'aggraver la dyspnée et la tolérance à l'effort par le biais de modifications des fibres musculaires respiratoires, responsables d'une augmentation du travail ventilatoire, d'une diminution de la force et de l'endurance.

L'application de charges résistives ou élastiques sur les muscles inspiratoires permettrait d'augmenter la force des muscles inspiratoires, objectivée par une élévation significative de la pression inspiratoire maximale, une augmentation des débits inspiratoires et une réduction de la dyspnée.

Les bénéfices cliniques possibles de ce réentraînement sont controversés.

— Aspects éducatifs et psychosociaux

La prise en charge globale doit inclure une dimension éducative portant sur les connaissances et surtout sur les comportements : aide à l'arrêt du tabac, compréhension de la maladie, objectifs des traitements, maîtrise des techniques d'utilisation des dispositifs d'inhalation, gestion des exacerbations.

En effet, il a été montré que cette éducation est associée à une réduction des recours aux soins et des dépenses de santé, et à une meilleure qualité de vie.

Le handicap lié à la dyspnée peut générer un isolement social, source d'une anxiété, voire d'un syndrome dépressif réactionnel et d'une altération de la qualité de vie. Un soutien psychologique doit donc faire partie intégrante de la prise en charge, en particulier dans le cadre des programmes de réhabilitation

En cas de handicap sévère, des aménagements du domicile sont parfois nécessaires ainsi que des conseils d'ergothérapie.

C. Oxygénothérapie

L'OLD consiste en l'administration quotidienne, pour une durée supérieure à 3 mois, d'un air enrichi en O₂, en général par voie nasale (canules courtes binaires ou « lunettes ») (infiniment plus rarement par voie transtrachéale ou sur trachéotomie), le patient étant en ventilation spontanée, et à un débit permettant de maintenir la PO₂ supérieure à 60 mmHg ou une saturation en O₂ supérieure ou égale à 90 %.

L'espérance de vie étant proportionnelle à la durée quotidienne d'administration, la recommandation minimale quant à la durée de l'OLD est de 15 h/j, incluant les heures de sommeil.

L'OLD entraîne une réduction de la pression artérielle pulmonaire moyenne et a des effets bénéfiques en termes de survie. Les bénéfices sur le plan de la qualité de vie sont moins bien établis.

— Indications :

L'OLD est indiquée chez les sujets ayant une BPCO lorsque, à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale, c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie, la mesure des gaz du sang (résultats d'au moins deux mesures de la gazométrie artérielle réalisées à distance d'une exacerbation à au moins 15 j d'intervalle) en air ambiant a montré :

- soit une PaO₂ inférieure ou égale à 55 mmHg ;
- soit une PaO₂ entre 56 et 59 mmHg associée à un ou plusieurs des éléments suivants : polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes cliniques de cœur pulmonaire chronique, hypertension artérielle pulmonaire, désaturation artérielle nocturne non apnéique, quel que soit le niveau de la PaCO₂.

La présence d'une hypercapnie chronique associée témoigne de la gravité de l'insuffisance respiratoire mais ne contre-indique pas l'OLD.

Une oxygénothérapie peut par ailleurs être prescrite pour une courte durée à l'issue d'une exacerbation aiguë en attendant le retour à la stabilité de la PaO₂ et la confirmation de l'indication d'une OLD.

En revanche, l'OLD n'a pas prouvé son utilité dans :

- les désaturations nocturnes isolées sans anomalie gazométrique diurne notable (PaO₂ > 60 mmHg) ; dans ces circonstances, l'effet de l'oxygène nocturne sur l'hémodynamique pulmonaire et la survie n'est pas prouvé
- les désaturations d'exercice isolées.

En revanche, chez les malades présentant une indication d'OLD, l'adjonction d'une oxygénothérapie de déambulation à celle administrée au domicile peut être utile en corrigeant la saturation d'exercice, en augmentant la tolérance à l'effort, en réduisant la dyspnée et ainsi en améliorant la qualité de vie.

Ces bénéfices sont toutefois inconstants et doivent être appréciés cliniquement à l'échelle individuelle.

— Réalisation pratique de l'oxygénothérapie de longue durée à domicile

Les extracteurs ou concentrateurs filtrent sur des tamis moléculaires l'air ambiant, permettant de restituer à la sortie de l'appareillage de l'oxygène à une fraction d'oxygène dans l'air inspirée (FiO_2) proche de 100 % pour des débits utiles de 2 à 3 l/min.

Ces appareils sont peu coûteux mais bruyants, encombrants et ne permettent pas la déambulation.

L'oxygène liquide permet la déambulation grâce à un réservoir portable rempli à partir d'un réservoir fixe approvisionné toutes les semaines par le fournisseur de gaz.

L'essentiel du suivi consiste en la confrontation des données :

- cliniques (signes d'ICD, céphalées matinales) ;
- techniques (l'organisme prestataire assure la maintenance technique des appareils et la surveillance de l'observance grâce aux compteurs équipant les appareils) ;
- paracliniques (mesure des gaz du sang en air ambiant et sous O₂, la valeur de l'oxymétrie transcutanée prise isolément étant insuffisante dans le cadre de la surveillance d'une OLD).

Le rythme du suivi dépend de la gravité de l'IRCO et de sa stabilité.



Figure 38 : réservoir d'oxygène liquide



Figure 37 : extracteur d'oxygène

En état stable, un contrôle biannuel des gaz du sang en air et sous O₂ et de la numération-formule sanguine (NFS) (hématocrite), et annuel pour l'électrocardiogramme et les épreuves fonctionnelles respiratoires est suffisant.

Lorsque l'état clinique du malade se détériore et/ou quand une dégradation de la saturation en air ambiant est constatée entre deux contrôles, une surveillance plus rapprochée est justifiée.

L'objectif est d'obtenir une PaO₂ au repos entre 65 et 70 mmHg, correspondant à une saturation entre 90 et 95 % (ce qui nécessite habituellement un débit de 1 à 2 l/min).

La vérification par une oxymétrie nocturne de la bonne correction des désaturations nocturnes peut être utile en raison des modifications physiologiques susceptibles d'aggraver l'hypoxémie au cours du sommeil.

Les consignes de sécurité sont expliquées au patient et à son entourage : éviter de stocker l'oxygène prêt d'une source de chaleur ou de combustion (radiateur, poêle, cheminée, four...), ne pas fumer ou laisser fumer un tiers à proximité... (brûlures de la face par inflammation des masques et des lunettes), ne pas augmenter son débit d'oxygène, même en cas d'aggravation de la dyspnée compte tenu du risque d'augmentation de l'hypercapnie.

D. Ventilation au long cours

L'intérêt de la ventilation non invasive (VNI) (le plus souvent appliquée par masque nasal ou facial) est prouvé dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë des BPCO, avec une réduction significative du taux d'intubations et de complications, de la durée d'hospitalisation en soins intensifs et de la mortalité.

En revanche, en ce qui concerne la prise en charge au long cours de l'IRCO, l'assistance ventilatoire à domicile n'a pas montré d'effet bénéfique sur la survie ou la qualité de vie .

Elle pourrait réduire le risque d'hospitalisation pour décompensation. Ses indications sont donc limitées à une minorité de malades, notamment comme alternative à la trachéotomie au stade de l'IRCO sévère ou comme solution d'attente de transplantation pulmonaire.

Dans certains cas, une trachéotomie est réalisée : en permettant l'accès direct aux voies aériennes, elle facilite le désencombrement et l'application de la ventilation mécanique par le biais d'une réduction de l'espace mort anatomique, des résistances des voies aériennes et du travail respiratoire.

— Modes d'action de la ventilation non invasive

La VNI au long cours peut être bénéfique par plusieurs biais :

- correction du dysfonctionnement de la pompe ventilatoire et de la distension ;
- amélioration du rendement de l'échangeur parenchymateux pulmonaire.

— Indications de l'assistance ventilatoire à domicile

La VNI peut être proposée dans les situations suivantes :

- en cas d'IRC hypoxique et hypercapnique instable malgré un traitement médical optimal et une OLD, confirmée par une dégradation progressive des gaz du sang et l'apparition de fréquents accès de décompensation cardiorespiratoire conduisant en réanimation.

La présence d'une hypercapnie chronique bien tolérée n'est pas à elle seule une indication de la VNI si le patient est cliniquement stable ;

- coexistence d'une obésité qui invite à rechercher par enregistrement polysomnographique la présence d'apnées nocturnes associées ou d'une hypoventilation.

En effet, les patients obèses présentant une BPCO sont susceptibles de bénéficier tout particulièrement d'une assistance ventilatoire à domicile avec adjonction d'une pression expiratoire positive ;

- après un épisode d'insuffisance respiratoire aigu initialement traité avec succès par la VNI, mais inévitable secondairement (situation la plus fréquente).

La ventilation invasive au long cours par trachéotomie à domicile est réservée aux formes les plus graves des IRCO, hypoxémiques et hypercapniques, en cas d'échec de l'OLD et/ou de la VNI ; elle est décidée le plus souvent en cas d'impossibilité de sevrage d'une ventilation assistée endotrachéale mise en place pour insuffisance respiratoire aiguë.

Compte tenu des difficultés et contraintes de la prise en charge ultérieure, la décision d'une trachéotomie doit être discutée avec le malade et son entourage.

Il est d'ailleurs souhaitable que ce point ait été préalablement abordé en état stable.

E. Chirurgie

La chirurgie des BPCO peut être de trois types :

- exérèse de grosses bulles (> un tiers du champ pulmonaire) compressives (sur le poumon ou les structures vasculaires) ou compliquées (infection, saignement, pneumothorax) ;
- chirurgie de réduction de volume pulmonaire ;
- transplantation pulmonaire.

— Chirurgie de réduction de volume pulmonaire

Elle représente une intervention fonctionnelle palliative qui s'adresse aux patients porteurs d'un emphysème diffus avec distension thoracique, mais sans véritable bulle compressive.

Elle consiste à réaliser des résections périphériques multiples, qui peuvent porter sur 20 à 30 % du volume de chaque poumon par sternotomie (abord bilatéral), thoracotomie ou vidéo-chirurgie thoracoscopique. Les zones réséquées sont les plus emphysémateuses. La réduction de la distension ainsi obtenue diminue la compression des voies aériennes et donc leur obstruction, rétablit la courbure diaphragmatique et réduit la charge imposée aux muscles inspiratoires.

— Chirurgie de résection de bulles

La résection de bulles s'adresse à des patients présentant une bulle unique de grande taille, associée à un parenchyme pulmonaire par ailleurs peu pathologique, notamment quand cette bulle est responsable de complications (compression sur le reste du parenchyme pulmonaire, voire sur les cavités cardiaques, pneumothorax, hémorragie, infection).

L'évaluation du volume d'un système bulleux s'apprécie sur le scanner thoracique, la scintigraphie pulmonaire de perfusion et en comparant les valeurs des volumes pulmonaires statiques (CPT) mesurés par spirométrie avec dilution de l'hélium et par pléthysmographie.

Il n'y a pas actuellement de consensus sur le moment où une résection de bulle doit être décidée, le bénéfice fonctionnel étant d'autant plus grand que l'indication est portée tardivement

— **Transplantation pulmonaire**

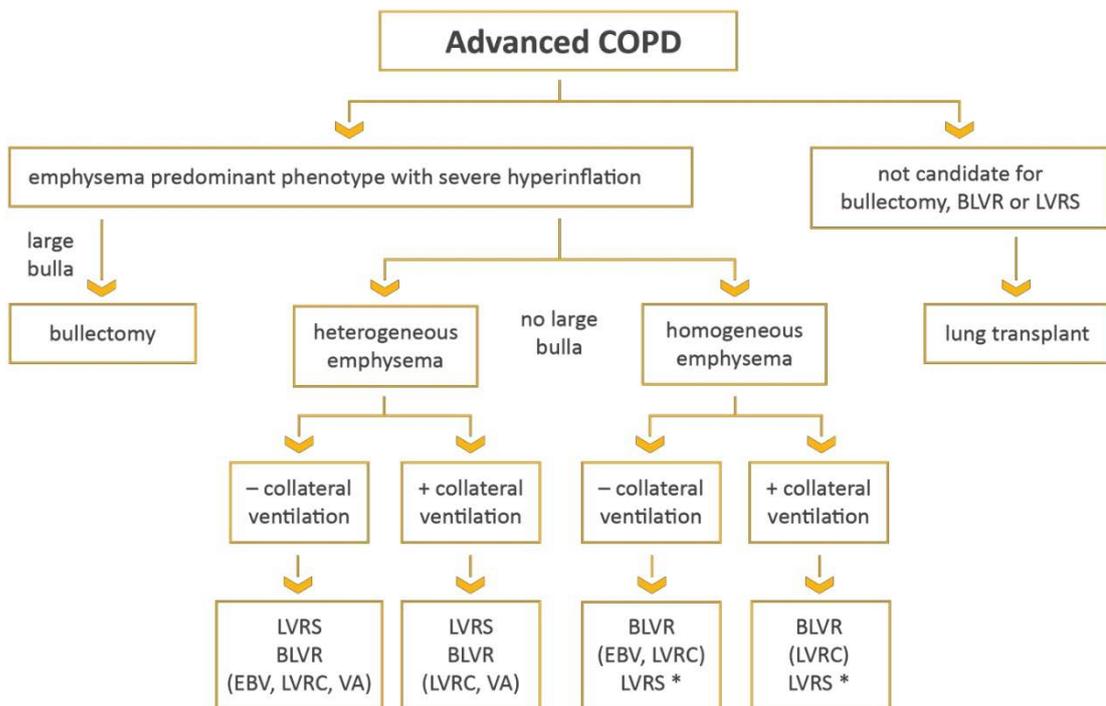
La transplantation coeur-poumon, qui a été la technique la plus utilisée dans les années 1980, ne se justifie plus en cas de BPCO, sauf s'il existe une anomalie cardiaque non corrigible,

La transplantation unipulmonaire ou bipulmonaire séquentielle est la technique de transplantation la plus utilisée au cours des BPCO.

— **Indications selon les recommandations GOLD 2020 :**

INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPIC AND SURGICAL TREATMENTS FOR COPD

Overview of various therapies used to treat patients with COPD and emphysema worldwide. Note that all therapies are not approved for clinical care in all countries. Additionally, the effects of BLVR on survival or other long term outcomes or comparison to LVRS are unknown.



Definition of Abbreviations: BLVR, Bronchoscopic Lung Volume Reduction, EBV, endobronchial Valve, LVRS, Lung volume reduction surgery, LVRC, Lung volume reduction coil, VA, Vapor ablation

*at some but not all centers

Figure 39. Indications bronchoscopie interventionnelle et traitements chirurgicaux pour la BPCO

5. Stratégie thérapeutique dans la bronchopneumopathie chronique

obstructive : les recommandations en pratique

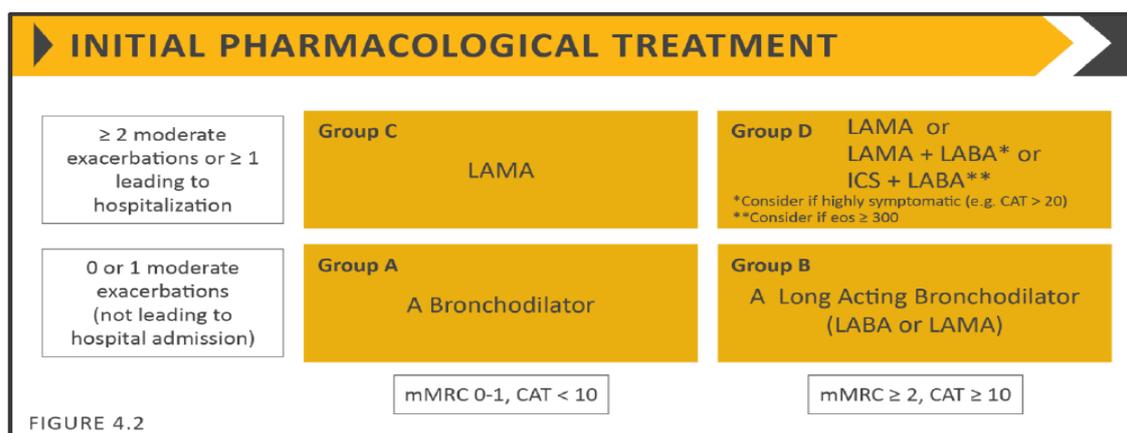
- ✓ La première mesure face à une BPCO est à l'évidence d'encourager et faciliter l'arrêt du tabagisme.
- ✓ Au-delà, le traitement de la BPCO se décompose en mesures pharmacologiques et non pharmacologiques.
- ✓ Les bronchodilatateurs sont les agents pharmacologiques de première intention.
- ✓ Ils ne sont pas indiqués chez les patients asymptomatiques présentant une bronchite chronique simple (toux et expectoration).
- ✓ Les recommandations préconisent l'introduction des bronchodilatateurs dès que la dyspnée apparaît, quel que soit le degré de réversibilité du syndrome obstructif.
- ✓ En première intention, les sociétés savantes recommandent un bronchodilatateur à courte durée d'action (anticholinergique, bêta-2 adrénergique ou association des deux, selon la réponse clinique) chez les patients ayant des symptômes intermittents.
- ✓ Dès lors que la dyspnée est permanente (quotidienne), les formes à longue durée d'action des bêta-2 agonistes et/ou anticholinergiques inhalées doivent être privilégiées.
- ✓ Dans les cas les plus sévères (VEMS < 50 % de la normale -60 % pour l'association salmétérol fluticasone-, exacerbations fréquentes), une corticothérapie inhalée combinée à un bêta- 2 agoniste de longue durée d'action peut être administrée.
- ✓ La voie inhalée étant privilégiée en raison de son meilleur rapport efficacité/tolérance, il faut éduquer le malade à l'utilisation du dispositif d'inhalation choisi et vérifier régulièrement sa bonne utilisation.
- ✓ Les méthylxanthines sont réservées aux échecs des bronchodilatateurs inhalés (seules ou en association avec eux).
- ✓ Les thérapeutiques non médicamenteuses sont également fondamentales.
- ✓ Un programme de réhabilitation respiratoire, associant un réentraînement général à l'effort, une prise en charge psychosociale, nutritionnelle, est idéal, mais n'est pas toujours possible.

- ✓ Dans ce cas, des conseils doivent être prodigués quant à l'aide au sevrage tabagique et au maintien d'une activité physique régulière afin d'éviter le déconditionnement des muscles squelettiques.
- ✓ L'arrêt du tabac a un effet bénéfique sur le déclin de la fonction respiratoire et la survie, quel que soit le stade de la maladie.
- ✓ Les règles diététiques comprennent autant la renutrition protéique de l'insuffisant respiratoire dénutri que la réduction de l'excès pondéral de l'obèse.
- ✓ La prévention des exacerbations infectieuses repose sur les vaccinations antigrippale et antipneumococcique, ainsi que sur une bonne hygiène buccodentaire.
- ✓ Certaines thérapeutiques ont des indications plus ciblées : oxygénothérapie, VNI, chirurgie de réduction de volume pulmonaire

Tableau 9. Stratégie thérapeutique dans la bronchopneumopathie chronique obstructive

	Traitement inhalé	Situation clinique
1^e ligne	Bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta2 agoniste et/ou anticholinergique)	Tous Seul traitement des malades peu symptomatiques sans exacerbations
	Bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie	
	Bêta2 agoniste	Dyspnée dans la vie quotidienne
	Anticholinergique	Dyspnée ou exacerbations
2^e ligne	Associations de deux médicaments	
	Association de bronchodilatateurs de longue durée d'action (bêta2 agoniste et anticholinergique)	Dyspnée +/- exacerbations malgré traitement de 1 ^{ère} ligne
	Association corticostéroïde inhalé+bêta2 agoniste de longue durée d'action	Exacerbations sans dyspnée importante malgré traitement de 1 ^{ère} ligne
3^e ligne	Triple thérapie	Exacerbations malgré un traitement double

— Selon les recommandations GOLD 2020 :



Definition of abbreviations: eos: blood eosinophil count in cells per microliter; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™.

Figure 40. Traitement médical initial de la BPCO selon les recommandations GOLD 2020

Puis le traitement sera ajusté selon l'évolution de la maladie :



Figure 41. Traitement médical de suivi pour la BPCO selon recommandations GOLD 2020

6. COVID-19 ET BPCO :

-Les connaissances accumulées après plusieurs mois d'épidémie de COVID-19 confirment la plus grande fréquence des formes sévères chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui ne paraissent toutefois pas plus à risque de contracter la maladie.

-Les traitements par corticostéroïdes inhalés ne semblent pas avoir d'effet préventif, ni délétère.

-Cette épidémie a cependant un impact sur la BPCO, car elle réduit les possibilités de réhabilitation des patients et de réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires.

-Quant au port du masque chirurgical, il ne modifie pas les échanges gazeux chez ces patients.

XI. Exacerbations de la Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive

1. DEFINITION ET GENERALITES

L'histoire naturelle de la maladie BPCO est marquée par la récurrence d'épisodes aigus, caractérisés par une exacerbation des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, expectoration).

Ces exacerbations sont encore trop souvent considérées comme des événements mineurs par les médecins, voire par les malades eux-mêmes.

Les travaux récents ont montré, en réalité, que les exacerbations de la BPCO sont un déterminant essentiel de la qualité de vie des patients, sont responsables d'une dégradation accélérée du syndrome obstructif bronchique, sont associées à une morbidité et une mortalité non négligeables et entraînent des coûts de santé considérables (consultations, traitements, hospitalisations).

Il faut noter qu'il y a plus de 15 définitions différentes des exacerbations ont été recensées à ce jour dans les études de la littérature.

Choisir une définition de l'exacerbation plutôt qu'une autre n'est pas anodin, en particulier dans l'interprétation des études cliniques.

La définition utilisée peut sensiblement modifier les conclusions de certaines études. En attendant une définition éventuellement plus « physiologique », il est possible d'améliorer la caractérisation des exacerbations en les catégorisant selon leur gravité.

Les recommandations de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) catégorisent la sévérité des exacerbations en trois stades opérationnels (*Tableau 10*), en fonction de la nécessité ou non d'une hospitalisation et de la présence ou non d'une insuffisance respiratoire aiguë.

D'autres cliniciens catégorisent la sévérité de l'exacerbation en légère si le patient est capable de prendre seul en charge l'épisode, modérée lorsqu'elle entraîne le recours au médecin traitant et sévère si elle nécessite une hospitalisation.

En pratique, la grande majorité des exacerbations de la BPCO ne nécessite pas d'hospitalisation. Enfin, le terme de « décompensation » est utilisé en France par certains pour évoquer une exacerbation dont la sévérité engage le pronostic vital.

Tableau 10. Définition et catégorisation de la sévérité des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Définition britannique
<p>Symptômes suivants pendant au moins 2 jours consécutifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit \geq deux symptômes majeurs : augmentation de la dyspnée, de la purulence des expectorations, du volume des expectorations - soit un symptôme majeur précédent avec un symptôme mineur suivant : augmentation de la rhinorrhée, des sifflements, de la toux, fièvre, angine
Définition nord-américaine
<p>Aggravation des symptômes nécessitant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le recours à un avis médical (par exemple consultation non programmée, kinésithérapie) - et/ou le recours à une corticothérapie orale - et/ou une antibiothérapie
Définition du GOLD
<p>Événement caractérisé par une modification plus importante que les variations quotidiennes habituelles de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations chez un patient atteint de BPCO. Cette modification est de survenue aiguë et peut justifier une modification du traitement de fond</p>
Stades de gravité
<p>Niveau I : exacerbation traitée à domicile Niveau II : exacerbation requérant l'hospitalisation Niveau III : exacerbation associée à une insuffisance respiratoire aiguë</p>

De façon consensuelle L'exacerbation est définie comme un événement aigu caractérisé par une aggravation durable (>2 jours) des symptômes respiratoires (dyspnée, de la toux et/ou des expectorations chez un patient atteint de BPCO) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification du traitement de fond (augmentation des bronchodilatateurs et/ou corticothérapie systémique et/ou antibiothérapie).

Si la seule modification thérapeutique est l'augmentation des bronchodilatateurs, une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation. Les exacerbations sévères sont celles qui mettent en jeu le pronostic vital :

- ♣ Elles correspondent à la rupture de l'équilibre entre charge respiratoire (accrue) et capacité de compensation (compromise).
- ♣ Elles se traduisent souvent par une majoration de la capnie et une acidose respiratoire décompensée ($\text{pH} \leq 7,35$).
- ♣ Des mesures d'assistance respiratoire (oxygénothérapie, ventilation assistée) sont souvent nécessaires.

2. Epidémiologie

A. Fréquence des exacerbations

Les 2 millions d'épisodes d'exacerbations de la BPCO chaque année en France représentent environ un tiers des admissions aux urgences pour infection respiratoire basse et 50 000 hospitalisations. La probabilité de survenue augmente d'environ 50% au cours de l'hiver et il a pu être objectivé une relation inverse entre la survenue d'une exacerbation et la température atmosphérique. Ces éléments s'expliquent probablement par une incidence accrue des infections virales au cours de l'hiver, un confinement plus important dans les bâtiments et une possible diminution de la réponse immunitaire en hiver. Pour des raisons encore obscures, les exacerbations sont variables en gravité et en fréquence d'un malade à l'autre. La fréquence des exacerbations varie du simple au double en fonction de la définition utilisée. La définition basée sur les symptômes identifie en moyenne 2,5 à 3 exacerbations par année, dont la moitié seulement est portée à la connaissance des médecins. La fréquence des exacerbations varie aussi en fonction de la sévérité de la BPCO. Selon la définition basée sur les symptômes :

-Les patients avec BPCO sévère (GOLD III et IV) ont une fréquence annuelle d'exacerbations de 3-4 épisodes annuels. 30% des patients vus aux urgences ou dans un service hospitalier pour une exacerbation seront revus dans les mêmes circonstances dans les 8 semaines qui suivent. Les patients qui font beaucoup d'exacerbations annuelles sont appelés « **fréquents exacerbateurs** » et constituent un phénotype clinique qu'il semble important d'identifier par le clinicien. En effet, les patients qui font le plus d'exacerbations ont une hypersécrétion bronchique à l'état stable, des marqueurs inflammatoires bronchiques plus élevés à l'état stable et un déclin accru de la fonction respiratoire. Ils ont une moins bonne qualité de vie, une autonomie nettement altérée, déambulent moins souvent en dehors de leur domicile, font plus de rhumes ou d'infections des voies aériennes supérieures et sont fréquemment ré-hospitalisés. Une augmentation de la fréquence des exacerbations sévères est associée à une augmentation de la mortalité. Après 5 ans, la mortalité des patients ayant des exacerbations fréquentes est **quatre fois plus** élevée que celle des patients « peu exacerbateurs » **et deux fois plus** élevée que les patients dont les exacerbations sont traitées à domicile. Une reconnaissance plus précoce du sous-groupe

de patients « fréquents exacerbateurs » pourrait conduire à renforcer la surveillance clinique et les thérapeutiques au long cours. Ces patients constitueraient aussi une cible privilégiée pour l'évaluation de futures interventions thérapeutiques.

B. Hospitalisations

-En Grande-Bretagne, les exacerbations de la BPCO représentent 0,9 % de la totalité des admissions à l'hôpital et 2,4 % des admissions de cause médicale. Ces chiffres sont deux fois supérieurs à ceux observés pour les exacerbations de l'asthme. Même si une majorité des exacerbations de la BPCO est traitée à domicile, le nombre d'hospitalisations pour BPCO augmente dans tous les pays développés à partir de la fin des années 1990, jusqu'à + 13 % en Grande-Bretagne entre 1998 et 2003. Une hypercapnie supérieure à 44 mmHg et une hypertension pulmonaire définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 18 mmHg sont des facteurs indépendants associés à un risque accru d'hospitalisation lors d'une exacerbation. Il en est de même en présence de trois admissions ou plus dans l'année précédente, un retard à la prescription de l'oxygénothérapie longue durée (OLD) et un volume expiratoire maximal/seconde (VEMS) bas. La durée moyenne du séjour hospitalier varie en fonction de la gravité de la BPCO. Elle est de l'ordre de 9 à 10 jours mais peut aller jusqu'à 15-25 jours en cas de recours à une unité de soins intensifs ou à une ventilation mécanique. Le taux de réadmission immédiat ou dans les 12 mois suivant une exacerbation est volontiers supérieur à 50 %. Il constitue un important marqueur de mauvais pronostic avec une mortalité de 30% à 6 mois chez ces patients. L'âge, le sexe masculin, une perte de poids et une hypertension pulmonaire sont des facteurs de risque de ré-hospitalisation et de décès après un épisode d'exacerbation sévère.

C. Consultations médicales

-Les patients atteints de BPCO consultent plus souvent leur généraliste que le reste de la population générale. En Espagne, le nombre médian d'exacerbations prises en charge par un généraliste en ville est d'environ deux par an avec environ 31 % des patients ayant trois ou plus de trois exacerbations par an. Les exacerbations de BPCO représentent donc une activité non négligeable de médecine générale.

D. Mortalité

La mortalité des patients hospitalisés pour exacerbation de la BPCO s'est améliorée au cours de ces 30 dernières années et varie de 5% à 60%, en fonction de la sévérité de la BPCO. Les exacerbations sont une cause significative de décès parmi les patients catégorisés BPCO GOLD III et IV, atteignant 43 pour 1 000 individus, soit huit fois plus de décès que dans la population générale.

Toutefois, les données épidémiologiques disponibles sont difficiles à interpréter car elles ont inclus des patients avec différentes sévérités et par ailleurs, les registres de décès mentionnent trop rarement le diagnostic de BPCO.

Une exacerbation qui requiert le recours à une unité de soins intensifs est associée à une mortalité de 24% à 30%. Plus largement, la mortalité hospitalière varie de 5% à 11% en l'absence d'insuffisance respiratoire aiguë et de 11% à 26% en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë. Le taux de décès dépend également de la structure hospitalière, du ratio malade-médecin et du nombre et de la formation des médecins spécialistes.

Les facteurs cliniques prédictifs de la mortalité sont l'âge, le score de comorbidités, l'indice de masse corporelle (IMC), le VEMS et la présence d'une oxygénothérapie de longue durée (OLD).

La mortalité est également corrélée à la fréquence des exacerbations sévères et ce, indépendamment des facteurs précédents. Les facteurs biologiques prédictifs de la mortalité sont un rapport pression partielle en oxygène dans le sang artériel/concentration de l'oxygène dans l'air inspiré (P_{aO_2}/F_{iO_2}) bas à l'admission, une acidose respiratoire inférieure à 7,25 à l'admission, une hypo-albuminémie et une hyponatrémie.

Un VEMS inférieur à 750 ml à l'admission ou un gain de VEMS inférieur à 100 ml après 2 jours d'hospitalisation sont de mauvais pronostic immédiat ou au décours de l'hospitalisation. Une étude récente retrouvait une moindre mortalité chez les patients traités au long cours par bêtabloquants mais ces bénéfices nécessitent d'être confirmés lors de travaux complémentaires.

Récemment, des travaux ont souligné la mortalité non négligeable survenue au décours immédiat d'une hospitalisation pour exacerbation, pouvant atteindre jusqu'à 14 %, tous patients confondus, dans les 3 mois suivant l'admission.

Elle peut aller jusqu'à 43-60% à 1an pour les patients hospitalisés en secteur de soins intensifs. Les facteurs prédictifs sont à l'admission : un pH bas, une saturation mesurée par oxymétrie de pouls (SpO2) inférieure à 86 %, la nécessité d'une ventilation assistée, la présence d'œdèmes bilatéraux des membres inférieurs, la résidence dans une maison de santé et un âge supérieur ou égal à 70 ans. Selon les études, la mortalité varie de 6%à11% durant l'hospitalisation, 20 % dans les deux premiers mois, de 20%à33% dans les 6 premiers mois et de 23%à43% dans la première année. La survie à long terme est liée à la sévérité de la BPCO, à l'IMC, l'âge, le statut fonctionnel antérieur, le rapport PaO2/FiO2 à l'admission, la présence d'un cœur pulmonaire chronique, le taux d'albumine sérique, l'index de comorbidités et l'existence d'hospitalisations antérieures.

Tout le problème dans l'interprétation de ces données est qu'elle concerne des patients dont la pathologie est suffisamment sévère pour nécessiter une admission à l'hôpital. En réalité, la plupart des exacerbations ne sont pas traitées à l'hôpital et n'aboutissent au décès. Les statistiques de mortalité liée aux exacerbations devraient donc mieux prendre en compte tous les stades de sévérité des exacerbations.

E. Coûts de santé

Les hospitalisations représentent 40%à57% des coûts de santé liés à la BPCO et ce pourcentage atteint 63 % pour les patients sévères. Comme l'exacerbation est la principale cause d'hospitalisation chez un patient BPCO, le poids économique de ces épisodes apparaît donc considérable. Toutefois, ces coûts sont impossibles à comparer d'un pays à l'autre car ils varient considérablement en fonction des systèmes de santé. En Espagne, le coût moyen par exacerbation, toutes gravités confondues, a été chiffré à environ 193Q. En Suède, les épisodes gérés par les patients eux-mêmes coûtent 13Q et ceux nécessitant un passage aux urgences ou une hospitalisation en moyenne 2 300Q.

3. Étiologies

Les exacerbations chez des patients hospitalisés sont d'étiologie bactérienne dans 30 % des cas, virale dans 25 % des cas, bactérienne et virale dans 25 % des cas et aucun agent infectieux n'est responsable dans 20 % des cas. La littérature est assez concordante pour

admettre qu'une étiologie bactérienne ou virale est retrouvée dans environ 70-80 % des exacerbations conduisant à une hospitalisation.

La proportion d'exacerbations d'étiologies non infectieuses pourrait être plus importante parmi les patients ne requérant pas une hospitalisation. Par ailleurs, des interactions sont possibles entre tous ces différents facteurs, en particulier entre les bactéries et les virus, mais ces interactions sont encore mal connues.

A. Étiologies virales

Plusieurs arguments sont en faveur de l'origine virale d'un grand nombre d'exacerbations, par exemple les prodromes à type d'obstruction nasale et de rhinorrhée, une plus grande fréquence des exacerbations en hiver et la présence d'une séroconversion vis-à-vis de plusieurs virus.

Plus récemment, la présence de virus a été identifiée par culture ou par polymérase chain reaction (PCR) à partir de sécrétions naso-pharyngées chez les patients en exacerbation.

Un rhinovirus, un virus influenza ou un virus syncytial respiratoires ont ainsi retrouvés dans 60 % des exacerbations mais leur rôle pathogène n'est pas formel. Les virus para-influenza et les adénovirus sont moins souvent retrouvés chez les patients atteints de BPCO même si ces patients sont plus susceptibles aux infections virales des voies aériennes que les sujets sains

Une infection virale peut précéder l'infection bactérienne et l'isolement d'*Haemophilus influenzae* ou de *Streptococcus pneumoniae* dans les expectorations peut parfois suivre une séroconversion virale. Certains virus peuvent prédisposer à des infections bactériennes spécifiques, par exemple le virus influenza avec *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* au cours des pneumonies et peut-être aussi au cours des exacerbations de la BPCO.

Une association entre rhinovirus et *Moraxella catharralis* est également suspectée. Il n'y a pas d'argument valide permettant d'impliquer la vaccination antigrippale comme mécanisme des exacerbations de la BPCO.

La surexpression de molécules d'adhésion de type intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 à la surface de l'épithélium bronchique au cours de la BPCO expliquerait une susceptibilité particulière de ces patients aux infections virales, en particulier le rhinovirus.

Les virus respiratoires sont en effet responsables d'importantes lésions de l'épithélium des voies aériennes avec desquamation de cellules ciliées, augmentation de l'exsudation plasmatique et de la production de mucus. Certains virus promeuvent le recrutement de neutrophiles et d'éosinophiles dans les voies aériennes, augmentant la production de médiateurs inflammatoires dont l'interleukine (IL)-6 et le regulation upon activation, normal T expressed and secreted (RANTES). Comme pour les bactéries, il existe une colonisation virale des voies aériennes chez les patients atteints de BPCO à l'état stable mais la signification de cette colonisation n'est pas connue.

La présence d'une PCR positive sans argument en faveur d'une réponse immunitaire spécifique ne suffit pas à parler d'infection

B. Étiologies bactériennes

Un des mécanismes étiologiques d'une exacerbation est l'augmentation de la charge bactérienne naturellement présente à l'état stable au sein des voies aériennes des patients atteints de BPCO.

Plusieurs faits d'observation soutiennent cette hypothèse. Chez les patients en exacerbation, la proportion de bactéries pathogènes retrouvée dans les voies aériennes est de 25 % avec les examens cyto bactériologiques (ECB) des crachats et 50 % avec les aspirations bronchiques.

Cette proportion dépasse 70 % au cours des exacerbations sévères requérant une ventilation mécanique. La mise en évidence d'une bactérie pathogène ne signifie pas forcément qu'elle est responsable de l'exacerbation car il faut distinguer ce qui revient de l'infection et de la colonisation.

En pratique, 20% à 30% des patients BPCO ont des cultures d'expectorations positives à l'état stable. Il est donc difficile de savoir si les germes retrouvés au cours des exacerbations ont été récemment acquis ou sont les mêmes que ceux qui colonisaient l'arbre aérien.

De rares études ont utilisé des prélèvements bronchiques protégés pour comparer la flore microbienne distale chez des patients à l'état stable et en période d'exacerbation. Les premiers travaux étaient de nature transversale et n'avaient pas inclus les mêmes patients en aigu et à l'état stable.

Leur intérêt se limite à l'analyse des espèces bactériennes isolées sans pouvoir identifier l'acquisition éventuelle de nouvelles souches. Ils ont toutefois permis de montrer que des prélèvements de bonne qualité technique ne retrouvaient la présence de bactéries pathogènes que parmi 50 % des exacerbations de la BPCO. Les études longitudinales, plus récentes, sont aussi de meilleure qualité méthodologique. Elles ne retrouvent pas plus de patients hébergeant des bactéries pathogènes dans les voies aériennes lors des exacerbations par rapport à l'état stable.

La charge bactérienne semble directement corrélée au déclin annuel du VEMS et à l'importance de l'inflammation des voies aériennes. L'acquisition d'une nouvelle souche d'une même espèce bactérienne est associée dans les 4 à 8 semaines à un doublement du risque de survenue d'une exacerbation. Ce risque varie en fonction de l'espèce bactérienne et est multiplié par trois lors de l'acquisition d'une nouvelle souche de *Moraxella catarrhalis*.

Il est probable que l'acquisition d'une nouvelle souche en l'absence d'immunité spécifique entraîne une croissance de la charge bactérienne, une majoration de l'inflammation locale, voire systémique, une majoration des symptômes cliniques et une accélération du déclin du VEMS.

Une fois la réponse immune développée, la charge bactérienne au sein des voies aériennes se réduit et le patient revient à l'état stable. Le changement d'espèces colonisantes est associé à un déclin accru du VEMS et une inflammation des voies aériennes plus marquée par rapport à ceux des patients colonisés avec la même bactérie. Une survenue d'une exacerbation n'est pas obligatoirement associée à l'acquisition d'un nouveau germe mais peut aussi apparaître à la suite de variations quantitatives et qualitatives de la charge bactérienne d'une souche déjà colonisante.

L'équilibre entre la virulence du pathogène et les mécanismes de défense de l'hôte participe également au degré d'inflammation des voies aériennes et des symptômes cliniques. Ces facteurs de virulence incluent l'adhésion et la pénétration des bactéries dans les cellules de l'épithélium respiratoire, l'inactivation des mécanismes de défense de l'hôte et la synthèse de médiateurs inflammatoires par l'épithélium respiratoire sous l'influence des bactéries. La virulence *in vivo* et *in vitro* de souches d'*Haemophilus influenzae* prélevées au cours des exacerbations est plus importante que la virulence de souches d'*Haemophilus influenzae* prélevées à l'état stable.

D'un autre côté, les mécanismes de défenses de l'hôte qui maintiennent les voies aériennes stériles chez le sujet sain semblent modifiés au cours du tabagisme chronique et de la BPCO. De fait, la réponse cellulaire aux antigènes d'*Haemophilus influenzae* est diminuée chez les patients ayant présenté des exacerbations récentes par rapport aux sujets sans exacerbation et aux sujets sains. Il reste à déterminer si ces anomalies de la réponse de l'hôte sont le point de départ ou la conséquence de la croissance bactérienne au sein des voies aériennes.

En pratique, les germes isolés au cours des exacerbations sont mentionnés dans le (*Tableau 11*). *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis* sont les plus fréquemment impliqués et doivent être inclus dans le spectre de toute antibiothérapie présomptive.

Les exacerbations légères sont majoritairement liées à *Streptococcus pneumoniae* et, au fur et à mesure que la BPCO s'aggrave, la probabilité de retrouver *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* augmente. Chez les patients avec obstruction sévère, ainsi que chez ceux qui requièrent une ventilation mécanique, la probabilité d'une infection à bacilles à Gram négatif et à *Pseudomonas aeruginosa* augmente.

D'une façon générale, les facteurs de risque de retrouver *Pseudomonas aeruginosa* sont :

- ⇒ Une hospitalisation récente
- ⇒ L'administration fréquente d'antibiotiques (quatre cures au cours des 12 mois précédents), en particulier des quinolones
- ⇒ Une exacerbation sévère
- ⇒ L'identification de *Pseudomonas aeruginosa* au cours d'une précédente exacerbation
- ⇒ La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* à l'état stable ; *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* concernent moins de 7 % des exacerbations.

C. Étiologies non infectieuses

L'hypersécrétion de mucus et les anomalies du transport muco-ciliaire au cours de la BPCO altèrent la clairance des particules inhalées ou des gaz solubles. Cela rend le patient plus susceptible aux effets pro-inflammatoires de certains polluants inhalés qui aggravent secondairement les lésions des voies aériennes.

Les études épidémiologiques ont identifié une plus grande fréquence des exacerbations et une augmentation des admissions hospitalières chez les patients atteints de BPCO au décours des pics de pollution atmosphérique et peut-être un peu plus au cours des mois d'été. Les particules fines, le dioxyde de soufre, l'ozone et le dioxyde d'azote sont tous associés à une augmentation des symptômes respiratoires, aux admissions pour exacerbations et à une mortalité accrue au cours de la BPCO.

Les récents travaux suggèrent que la pollution puisse augmenter la susceptibilité aux infections virales. Par exemple, le dioxyde d'azote augmente le risque d'exacerbations au cours de l'asthme après une infection respiratoire.

Un mécanisme similaire pourrait être rencontré chez les patients atteints de BPCO mais l'association entre pollution et infection reste à valider

Tableau 11. Etiologies des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Bactéries
Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Moraxella catarrhalis Haemophilus para-influenzae Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa spp. Stenotrophomonas spp. Autres bacilles à Gram négatif.
Virus
Rhinovirus Influenza Para-influenza Coronavirus Adenovirus Virus syncytial respiratoire Picornavirus Métapneumovirus
Germes atypiques
Haemophilus influenzae Streptococcus pneumonia
Facteurs environnementaux
Dioxyde d'azote Particules Dioxyde de soufre Ozone

4. Conséquences physiopathologiques des exacerbations

A. Inflammation des voies aériennes :

À l'état stable, l'inflammation des voies aériennes du patient atteint de BPCO est liée à la présence de bactéries pathogènes colonisantes.

Cette inflammation se majore au cours des exacerbations, en raison d'une élévation de la charge bactérienne colonisante ou de l'acquisition d'une nouvelle espèce bactérienne qui favorisent la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'afflux local de polynucléaires neutrophiles et la libération accrue de protéinases.

La majoration de l'inflammation « basale » est responsable d'un bronchospasme, d'un œdème de la muqueuse et d'une hypersécrétion bronchique, eux-mêmes à l'origine de la toux et de l'expectoration, des sifflements et de la dyspnée.

Toutefois, le processus inflammatoire ne semble pas similaire d'une exacerbation à l'autre et dépend de l'étiologie de l'exacerbation.

Par rapport aux exacerbations non bactériennes, les exacerbations secondaires à des bactéries pathogènes sont caractérisées par une inflammation locale riche en polynucléaires neutrophiles, en IL-8, en tumor necrosis factor (TNF) alpha et en élastase leucocytaire. Il existe une majoration du stress oxydatif, attestée par l'augmentation du 8-isoprostane dans les condensats d'air exhalé, et aussi une augmentation de l'activité protéolytique (élastase leucocytaire, métalloprotéinase MMP-9) et une diminution des facteurs anti-protéasiques comme l'inhibiteur des métalloprotéinases TIMP-1.

Plus la charge bactérienne est élevée, plus l'inflammation est importante. La purulence et la coloration verdâtre des expectorations sont dues respectivement à l'abondance des polynucléaires et à la présence de myéloperoxydase.

Les exacerbations associées à plusieurs pathogènes sont caractérisées par une inflammation plus marquée, tout particulièrement en cas d'exacerbation sévère. Il semble exister une relation entre l'amplitude de l'augmentation de certains marqueurs inflammatoires et la sévérité clinique de l'exacerbation.

Au cours de la résolution d'une exacerbation, l'amélioration des symptômes est parallèle à la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, des taux d'IL-8, du leucotriène

(LT)B4, de l'élastase leucocytaire et de la myéloperoxydase dans les expectorations, mais aussi du TNF alpha, de l'IL-6, du CXCL8 et de l'endothéline-1.

La réduction de l'inflammation au sein des voies aériennes est plus marquée lorsque la résolution clinique s'accompagne d'une éradication de la bactérie pathogène. Aucun des marqueurs inflammatoires précédemment cités ne peut servir en pratique « **d'inflammomètre** » pour monitorer la survenue et la guérison d'une exacerbation.

Les analyses basées sur les crachats induits ne peuvent être effectuées en routine clinique. Les analyses basées sur les condensats d'air exhalé souffrent d'un manque de standardisation des dosages.

L'intérêt du NO exhalé a été étudié au cours des exacerbations de la BPCO mais cette technique est surtout intéressante en cas d'inflammation riche en éosinophiles. Par ailleurs, elle est fortement influencée par le tabagisme chronique, ce qui en limite l'intérêt en dehors de l'asthme.

B. Inflammation systémique

À l'état stable, les taux plasmatiques de TNF alpha, de l'IL-6 et de la CRP sont légèrement augmentés par rapport à ceux des sujets sains mais ces taux « basaux » ne semblent pas permettre de prédire la survenue d'une exacerbation.

Lors d'une exacerbation, ces différentes molécules augmentent dans le plasma. On ignore si cette augmentation est la conséquence de l'inflammation bronchopulmonaire qui se « déverserait » dans le compartiment systémique ou si l'inflammation systémique est régulée de façon autonome.

On retrouve aussi une activation monocytaire et lymphocytaire sans relation avec la sévérité d'exacerbation, ainsi qu'une augmentation des taux de leptine plasmatique, des marqueurs du stress oxydatif et une diminution des taux de divers antioxydants circulants. L'inflammation systémique participe de façon indépendante aux comorbidités cardiovasculaires de la BPCO.

Les taux plasmatiques d'IL-6, de CRP et de TNF alpha sont significativement associés à un risque accru de maladies coronariennes. Le taux de troponine-1 est souvent élevé au cours des exacerbations requérant une hospitalisation mais sans qu'il soit toujours associé à une atteinte coronarienne, ce qui indiquerait un effet délétère sur le muscle cardiaque.

Les marqueurs inflammatoires précités participent aussi à la physiopathologie de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2 dont l'incidence est accrue au cours de la BPCO.

La recherche clinique, actuellement, est centrée sur la recherche de « biomarqueurs » des exacerbations, c'est-à-dire une ou plusieurs molécules qui refléteraient le processus de la maladie, de son début jusqu'à sa résolution. Si des marqueurs de l'inflammation bronchique et/ou systémique sont bien identifiés à l'état stable, aucun d'entre eux n'est suffisamment valide pour prédire la survenue d'une exacerbation, distinguer la nature causale de l'exacerbation ou suivre l'évolution de l'exacerbation sous traitement. Le dosage de la CRP plasmatique semble constituer un test particulièrement sensible au cours des exacerbations mais sa spécificité reste faible.

Des marqueurs comme la copeptine circulante ou la protéine D du surfactant ont été étudiés récemment mais leur significativité clinique reste à être établie sur une large échelle

C. Anomalies fonctionnelles respiratoires

Lors d'une exacerbation, les variations du débit expiratoire de pointe (DEP), du VEMS et de la capacité vitale forcée (CVF) sont de faible amplitude mais plus l'exacerbation est sévère, plus la chute du VEMS est importante. Les corrélations entre la diminution du DEP et l'importance de la dyspnée sont significatives mais faibles. Il existe surtout une forte association entre l'amplitude de la diminution du DEP, du VEMS et de la CVF et la durée de récupération de ces paramètres.

Après une exacerbation, le temps médian de récupération du DEP est de 6 jours, proche du temps médian de récupération des symptômes (7 j). Après 1 mois, le DEP ne revient à la valeur de base que chez 75 % des cas, alors que les symptômes sont revenus à l'état basal chez 86 % des patients.

Chez des patients atteints de BPCO modérée à sévère, un VEMS relativement élevé au cours d'une exacerbation est associé à une plus grande probabilité de succès thérapeutique à 30 jours et un moindre risque de récurrence au décours. Une augmentation du VEMS de plus de 100 ml au deuxième jour est prédictive d'un succès thérapeutique.

Dans une étude rétrospective, les valeurs de VEMS/CVF, de capacité vitale lente (CVL) et de CVF semblent corrélées à la nécessité d'une ventilation mécanique. Les paramètres du breathing pattern ne semblent pas avoir une valeur pronostique aussi élevée. Les récentes études de cohorte ont montré que les exacerbations contribuent au déclin progressif du VEMS et accélèrent l'évolution naturelle de la maladie et la dégradation des paramètres fonctionnels respiratoires.

Au troisième mois après l'exacerbation, le DEP n'est pas revenu à sa valeur initiale chez 10 % des patients. Chaque infection respiratoire basse chez des patients fumeurs conduit à une augmentation supplémentaire de 7,1 à 7,3 ml/an du déclin annuel du VEMS. Un déclin annuel du VEMS de 8 ml/an supplémentaire a été observé chez des patients « fréquents exacerbateurs » par rapport à ceux qui faisaient peu d'exacerbations. Hormis l'augmentation des résistances des voies aériennes et la limitation des débits expiratoires, une anomalie mécanique importante au cours des exacerbations de la BPCO est la distension thoracique.

La constante de temps pour vidanger les espaces alvéolaires à l'expiration s'allonge au sein des territoires pulmonaires les plus obstrués et il s'ensuit une distension thoracique. Une fréquence respiratoire élevée aggrave cette distension dynamique car la vidange alvéolaire est incomplète à chaque expiration (augmentation du volume alvéolaire télé-expiratoire). Du fait de la distension, un patient en exacerbation respire à haut volume pulmonaire, proche de la capacité pulmonaire totale. Ceci optimise les débits expiratoires mais a pour conséquence délétère de faire fonctionner le système respiratoire dans la partie la plus plate de la courbe de compliance où toute augmentation de pression n'induit qu'une faible augmentation de volume, ce qui augmente la charge inspiratoire imposée aux muscles respiratoires.

Enfin, la distension thoracique sévère est responsable d'une restriction ventilatoire, portant sur les volumes mobilisables avec diminution de la CV. En elle-même, la distension thoracique est responsable d'une pression expiratoire positive intrinsèque (PEPi), c'est-à-dire une pression alvéolaire positive à la fin de chaque expiration. L'augmentation de la charge imposée aux muscles respiratoires (diminution de la compliance pulmonaire dynamique, augmentation des résistances des voies aériennes) et les altérations fonctionnelles de ces muscles aboutissent à une augmentation de l'effort nécessaire à générer un volume courant.

Cette augmentation de l'effort inspiratoire induit ou majore la dyspnée. Par ailleurs, la commande ventilatoire centrale, reflétée par la pression d'occlusion P_{0,1}, augmente au cours des exacerbations, lors des épisodes de désaturation en oxygène, en présence d'une hypercapnie, d'une acidose, d'une fièvre.

L'augmentation de la charge respiratoire n'est pas toujours proportionnelle à l'augmentation de la commande ventilatoire, ce qui peut être aussi à l'origine de la dyspnée. Ces phénomènes mécaniques sont l'origine principale de la dyspnée au cours des exacerbations sévères de la BPCO.

La présence et l'impact clinique de la distension thoracique au cours des exacerbations légères ou modérées ne sont pas connus. Il est possible que la mesure de la capacité inspiratoire au cours des exacerbations puisse représenter un bon marqueur de l'amélioration clinique, celle-ci devenant significative après augmentation d'environ 20 % des valeurs initiales.

De façon indirecte, une augmentation de la CV lente est significativement corrélée à l'amélioration de la dyspnée chez ces patients et pourrait constituer un marqueur évolutif au cours des exacerbations modérées à sévères.

D. Altération des échanges gazeux

Elle est fréquente au cours des exacerbations des patients atteints de BPCO sévère mais peut aussi survenir chez des patients avec une BPCO modérée ou légère, en fonction de la gravité de l'étiologie. L'hypoxémie résulte majoritairement d'une aggravation des altérations ventilation/perfusion, avec souvent une augmentation modeste de la fraction shuntée.

Elle est donc corrigée par de faibles débits d'oxygène. L'hypoxémie résulte aussi de l'augmentation de la consommation en oxygène (secondaire à l'augmentation du travail des muscles respiratoires) mais ce mécanisme est compensé par l'augmentation du débit cardiaque.

L'hypercapnie est la conséquence de l'hypoventilation alvéolaire et des altérations des rapports ventilation/perfusion.

Ces derniers entraînent une augmentation relative de l'espace mort physiologique qui aboutit à une diminution de la ventilation alvéolaire malgré l'augmentation de la commande ventilatoire.

Il s'ensuit que les patients doivent adopter une ventilation minute plus élevée pour maintenir la ventilation alvéolaire et donc la PaCO₂ constante. Ces mécanismes d'adaptation sont dépassés au cours des exacerbations.

L'hypercapnie peut être majorée par l'augmentation de la production de CO₂ ainsi que par l'utilisation de forts débits d'oxygène. Une hypercapnie non compensée au cours d'une exacerbation est un facteur pronostique important, corrélé avec le risque de mortalité à court terme et à long terme.

E. Interactions cœur-poumon

L'aggravation parfois rapide de la distension thoracique au cours d'une exacerbation et le développement d'une PEPi aboutissent à réduire le retour veineux et donc la pré-charge du ventricule droit.

Il s'ensuit une majoration des résistances vasculaires pulmonaires, en partie liée à l'hypoxémie mais aussi à la respiration à hauts volumes pulmonaires, augmentant la postcharge du ventricule droit.

L'augmentation des pressions télé-diastoliques du ventricule droit altère le remplissage ventriculaire gauche, conséquence de l'interdépendance ventriculaire. Pour cette même raison, le septum inter-ventriculaire est déplacé vers le ventricule gauche au cours de la diastole.

La dysfonction diastolique ventriculaire gauche peut être isolée ou s'associer à une dysfonction ventriculaire gauche d'un autre mécanisme (coronarien par exemple).

L'augmentation des dépressions intra-thoraciques suite à l'augmentation des efforts inspiratoires retentit sur la post-charge du ventricule gauche (augmentation du gradient de pression trans-mural du ventricule gauche).

À l'extrémité supérieure de la courbe de compliance respiratoire, ce gradient de pression élevé peut induire une augmentation substantielle et significative du travail ventriculaire gauche pour maintenir le débit cardiaque.

5. Aspects cliniques

A. Histoire naturelle d'une exacerbation

La récente mise en place de vastes cohortes de patients atteints de BPCO a permis de caractériser l'histoire naturelle d'une exacerbation.

Celle-ci est parfois précédée dans les 7 jours par des prodromes, en particulier une congestion nasale et/ou une aggravation du DEP ou du VEMS.

Le jour de l'exacerbation, les symptômes s'aggravent brutalement. Les symptômes sont retrouvés à une fréquence variable :

- Majoration de la dyspnée (64 % des exacerbations),
- Purulence des expectorations (42 %),
- Rhume (35 %),
- Sifflements diffus (35 %),
- Augmentation du volume des expectorations (26 %),
- Toux (20 %) et signes d'irritation pharyngée (12 %).
- Les modifications de la fonction respiratoire sont faibles.

Le DEP chute d'une valeur médiane de 8,6 l/min, le VEMS de 24 ml et la capacité vitale forcée de 76 ml.

La récupération du DEP aux valeurs initiales s'effectue en une médiane de 6 jours et les symptômes reviennent à l'état de base en une médiane de 7 jours.

La récupération de l'état de santé et de la qualité de vie antérieure (mesurée par des questionnaires) s'effectue sur une période beaucoup plus longue, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois.

Ceci explique parfois la discordance entre le médecin qui constate la disparition des symptômes cliniques et son patient qui ne se considère pas « sorti » de l'épisode aigu.

De fait, les exacerbations sont associées à des symptômes non respiratoires importants comme une modification de la qualité du sommeil, une majoration de l'anxiété, voire de la dépression, et une diminution de l'autonomie.

Environ 50 % des patients ne sortent pas de leur domicile au cours des 48 heures initiales. Ce chiffre ne revient aux valeurs de base qu'aux alentours du 14^e jour.

La perte d'activité prolongée annihile parfois les bénéfices acquis au cours des programmes de réhabilitation antérieurs.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie BPCO, le nombre de symptômes qui se majorent au cours des exacerbations augmente de 0,05 par an.

La purulence des expectorations au moment des exacerbations devient de plus en plus fréquente au cours du temps.

Par ailleurs, le nombre de jours nécessaires à guérir d'une exacerbation en termes de symptômes et de VEMS s'accroît progressivement au fil des années (respectivement +0,32 et +0,55 j/an).

B. Examen clinique

Les manifestations cliniques des exacerbations sont variables d'un patient à l'autre et reflètent l'hétérogénéité des anomalies anatomiques et fonctionnelles sous-jacentes ainsi que la diversité des agents responsables.

L'interrogatoire analyse et quantifie les signes fonctionnels respiratoires, évalue en particulier la chronologie des modifications récentes de la toux, du volume et de l'aspect des expectorations. Il s'attache à quantifier les modifications récentes de la dyspnée et son impact sur la vie quotidienne. Une orthopnée peut être présente, indépendamment d'une défaillance ventriculaire gauche.

L'interrogatoire est complété par la recherche de récentes modifications de la qualité du sommeil. Enfin, il cherche la présence de signes généraux, souvent absents au cours des exacerbations non compliquées.

La température est souvent normale et sa présence n'est pas spécifique d'une infection bactérienne.

Quelques exacerbations ne se manifestent que par des signes généraux peu spécifiques secondaires à l'hypercapnie : asthénie, confusion, hypersudation .L'interrogatoire vise également à évaluer le retentissement des exacerbations sur la qualité de vie. Celui-ci est volontiers sous-estimé par les soignants mais largement mis en avant par les patients.

Les mesures objectives de la qualité de vie sont très fortement corrélées à la fréquence des exacerbations à tel point qu'une intervention thérapeutique qui diminue la fréquence des exacerbations doit améliorer la qualité de vie.

Au cours des exacerbations, on note une diminution importante des activités quotidiennes domestiques ou professionnelles et seulement 40 % des patients conservent une activité normale.

Ces épisodes sont à l'origine d'un repli social qu'il convient de limiter au maximum. Le retour à une qualité de vie antérieure est lent, de l'ordre de plusieurs semaines, et se prolonge d'autant plus que les exacerbations se répètent.

L'examen physique vise à identifier la présence de signes de gravité à commencer par la fréquence respiratoire qui a une valeur pronostique, mais aussi une respiration rapide et superficielle, l'utilisation des muscles accessoires respiratoires, une respiration abdominale paradoxale, un signe de Hoover, une cyanose centrale et les signes d'encéphalopathie respiratoire. Il est complété par la recherche d'une respiration à lèvres pincées qui témoigne de la sévérité de l'obstruction sous-jacente des voies aériennes. L'auscultation et la percussion retrouvent en règle générale la présence de râles bronchiques (ronchus, sibilants) et une augmentation du tympanisme.

L'examen clinique s'attache aussi à identifier d'éventuelles conséquences extra respiratoires, en particulier cardiovasculaires : tachycardie, troubles du rythme supra-ventriculaires, voire ventriculaires.

On recherche également des signes d'insuffisance ventriculaire droite : œdèmes déclives, reflux-hépto-jugulaire, turgescence jugulaire, hépatalgies, éclat du B2 au foyer pulmonaire, souffle d'insuffisance tricuspidiennne, bruit de galop droit. L'hypertension artérielle systémique s'intègre à la réaction sympathique secondaire à la vasodilatation induite par l'hypercapnie.

L'absence d'hypertension systémique est un signe de mauvais pronostic et doit faire rechercher une cardiopathie gauche décompensée, une embolie pulmonaire ou un sepsis. Les conséquences neurologiques sont plutôt le fait de l'hypercapnie et associent avant tout agitation, astérisis, céphalées et trouble de conscience. La somnolence évolue vers un coma calme

Le diagnostic d'une BPCO sous-jacente est absent dans environ la moitié des exacerbations. Devant toute infection bronchique d'allure banale chez un adulte, le clinicien s'attache donc à identifier la présence de facteurs de risque respiratoires (tabagisme, exposition professionnelle, allergies, etc.), de signes d'une BPCO à l'état stable et la présence de comorbidités, en particulier cardio-vasculaires

C. Examens complémentaires

Le diagnostic d'une exacerbation est un diagnostic clinique. Il ne dépend pas des résultats des examens complémentaires. Dans ce contexte, les indications d'une radiographie thoracique sont :

- la présence de signes cliniques évocateurs de pneumonie (douleur thoracique, râles crépitants en foyer)
- une symptomatologie clinique trompeuse, en particulier chez le sujet âgé et/ou vivant en institution
- la persistance de la fièvre après 48 à 72 heures d'évolution
- l'échec d'une antibiothérapie de première intention

La présence de signes de gravité et donc a fortiori chez tous les patients hospitalisés. En ville, la réalisation d'un ECB des expectorations n'est pas recommandée.

À l'hôpital, cette analyse peut être effectuée si les crachats sont purulents, si la BPCO est sévère (VEMS < 30 %) ou en situation d'échec d'une antibiothérapie antérieure.

Le seul intérêt prouvé de l'ECB est d'aider à l'identification de *Pseudomonas aeruginosa* qui colonise parfois les patients atteints de BPCO sévère et qui justifie une antibiothérapie adaptée.

Selon les experts du NICE, la saturation en oxygène doit toujours être évaluée, quelle que soit la sévérité du patient, avec un relevé écrit des débits d'oxygène délivrés.

Tous les professionnels de santé prenant en charge de tels patients, en ville comme à l'hôpital, doivent disposer d'oxymètres transcutanés et être formés à leur utilisation. L'oxymétrie transcutanée seule n'est recommandée que pour les exacerbations légères.

La réalisation de gaz du sang est recommandée chez les patients en exacerbation modérée/sévère et répétée en fonction de la réponse au traitement.

Le bilan à l'admission en milieu hospitalier comprend :

- un cliché thoracique,
- une gazométrie artérielle avec le relevé de la FiO₂ ou du débit d'O₂ délivré,
- une numération-formule sanguine (NFS),
- un bilan électrolytique et un bilan rénal.

- L'électrocardiogramme recherche une arythmie, des arguments en faveur d'une cardiopathie gauche, une souffrance ischémique et des signes d'insuffisance ventriculaire droite.
- Des hémocultures sont pratiquées en cas de fièvre.
- La spirométrie (DEP ou VEMS) a peu d'intérêt pour le diagnostic et le monitoring de l'exacerbation. Elle est, en revanche, recommandée avant la sortie d'hospitalisation et confirme sur tout le diagnostic de BPCO si celui-ci n'était pas disponible à l'admission.
- L'échocardiographie n'a pas d'indication en dehors d'une participation cardiaque gauche suspectée.

6. Diagnostic différentiel

Selon les conceptions anglo-saxonnes, l'exacerbation de la BPCO est une majoration de l'inflammation des voies aériennes basses suite à une agression d'origine infectieuse (virale, bactérienne) ou après inhalation de polluants.

Cette majoration de l'inflammation est responsable de l'apparition ou de la majoration des symptômes déjà présents à l'état de base.

Parfois, aucune cause de l'exacerbation n'est identifiée (jusqu'à 30 % des cas selon certains auteurs). On incrimine alors l'évolution naturelle de la maladie ou l'arrêt de thérapeutiques antérieures.

Dans la conception anglo-saxonne, la pneumonie, le pneumothorax, l'épanchement pleural abondant, les fractures costales, l'œdème pulmonaire cardiogénique et diverses causes iatrogènes (sédatifs, drogues illicites, analgésiques, bêtabloquants) ne sont pas des circonstances étiologiques d'une exacerbation de la BPCO mais des pathologies qui miment les symptômes d'une exacerbation et qui peuvent survenir chez tout patient BPCO (ce que les Anglo-Saxons appellent exacerbation in COPD).

Il s'agit donc de diagnostics différentiels dont la prise en charge est similaire par rapport à celle des patients sans BPCO.

Dans cette conception, l'embolie pulmonaire n'est pas non plus considérée comme un facteur étiologique d'exacerbation de la BPCO. Cette pathologie est retrouvée avec une fréquence très variable au cours des exacerbations. À l'inverse, une exacerbation de la BPCO pourrait favoriser la survenue d'événements thromboemboliques veineux.

Tableau 12. *Éléments cliniques de gravité au cours des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). D'après les recommandations de la Société de pneumologie de langue française*

Respiratoires
Dyspnée de repos Cyanose SpO ₂ <90% Usage des muscles respiratoires accessoires Respiration abdominale paradoxale FR>25/min Toux inefficace
Cardiovasculaires
Tachycardie > 110/min Troubles du rythme Hypotension Marbrures Œdèmes des membres inférieurs
Neurologiques
Agitation Confusion Obnubilation Coma Astérisis
Gazométriques
Hypoxémie < 55 mmHg (7,33 kPa) Hypercapnie > 45 mmHg (kPa) Acidose ventilatoire
Éléments d'anamnèse
VEMS <30% (BPCO sévère) PaO ₂ <60 mmHg ou 8 kPa à l'état de base Exacerbations fréquentes (3/an) Corticothérapie au long cours Comorbidités significatives Antécédents de pneumonie
Ces patients, au cours d'une exacerbation de BPCO, sont à risque d'insuffisance respiratoire aiguë de la décompensation d'une comorbidité d'une infection à bacille à Gram négatif autre que Haemophilus influenza. FR: fréquence respiratoire : SpO ₂ , saturation mesurée par oxymétrie de pouls : VEMS : volume expiratoire maximal/seconde: PaO ₂ , pression partielle en oxygène dans le sang

7. Traitement

Le traitement médicamenteux des exacerbations de la BPCO repose classiquement sur le trépied antibiothérapie, bronchodilatateurs, corticostéroïdes (« ABC ») mais il ne s'agit pas d'un véritable trépied car les niveaux de preuve sont différents pour chacune de ces trois thérapeutiques.

Par ailleurs, une vaste étude au sein de 360 hôpitaux américains et concernant presque 70 000 patients hospitalisés pour exacerbation de la BPCO a montré que les recommandations internationales concernant les traitements n'étaient pas suivies et que les pratiques étaient encore très variables d'un hôpital à l'autre.

A. **Traitement à domicile et critères d'hospitalisation**

Les critères devant conduire à hospitaliser le patient intéressent le médecin généraliste au domicile du patient mais aussi le médecin urgentiste avant de décider une hospitalisation.

Ces critères sont les suivants :

- Éléments cliniques de gravité (respiratoires, cardiovasculaires et/ou neurologiques)
- Comorbidités significatives
- Facteurs connus pour être associés à un échec du traitement à domicile : exacerbations fréquentes chez un patient sous OLD, corticothérapie au long cours
- Le contexte de vie : absence d'entourage, troubles des fonctions supérieures, conditions de vie défavorables.

La prise en charge à domicile des patients les plus sévères pourrait constituer une alternative intéressante tant pour les patients et que pour les systèmes de soins.

À l'inverse du Canada et de la Grande-Bretagne, l'expérience en France est relativement limitée.

Elle nécessite une équipe de médecins spécialistes et généralistes, infirmières et kinésithérapeutes expérimentés et régulièrement formés.

Les premières études contrôlées randomisées montrent une prise en charge satisfaisante à domicile et une diminution des coûts de santé.

Ces résultats sont toutefois encore partiels et ne suffisent pas encore pour établir de quelconques recommandations pour la prise en charge à domicile de ces patients modérés ou sévères

B. Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs inhalés de courte durée d'action (CDA) constituent la pierre angulaire du traitement médicamenteux et leur bénéfice est certain malgré l'absence d'essai clinique contrôlé de haut niveau de preuve.

Ils diminuent les résistances des voies aériennes, diminuent le piégeage gazeux et donc la distension thoracique, soulagent la dyspnée et améliorent la capacité à l'effort.

L'impact sur la viscosité du mucus n'est pas connu. Les effets des bêta-2 mimétiques CDA débutent après 5 minutes avec un maximum d'efficacité d'action à 30 minutes. Ceux des anticholinergiques CDA débutent après 10-15 minutes avec un maximum d'efficacité d'action à 30-60 minutes.

L'effet thérapeutique des deux classes médicamenteuses décline après 2 à 3 heures et peut durer jusqu'à 4-6 heures. L'amélioration de la dyspnée est secondaire à l'amélioration de la capacité inspiratoire, 30 et 90 minutes après l'administration du bronchodilatateur CDA. L'ATS/ERS et le NICE recommandent l'utilisation de bêta-2 mimétiques CDA et/ou d'anticholinergiques CDA.

L'amélioration du VEMS est similaire après 90 minutes, que ce soit avec un bêta-2 mimétique CDA ou un anticholinergique inhalé CDA.

La combinaison de différents bronchodilatateurs CDA n'apporte pas de bénéfice supplémentaire à l'administration d'un seul agent à fortes doses (salbutamol : 5 mg/nébulisation, ipratropium : 0,5 mg/nébulisation). Les posologies optimales et le rythme d'administration des bronchodilatateurs CDA ne sont pas connus.

Le GOLD et l'ATS/ERS[2] recommandent d'augmenter la posologie et/ou la fréquence d'administration des bêta-2 mimétiques CDA et d'ajouter rapidement un anticholinergique CDA si la réponse clinique n'est pas favorable .

Du fait de sa facilité d'utilisation et de l'absence de coopération du patient, la nébulisation avec un masque facial constitue la voie d'administration préférentielle des bronchodilatateurs CDA.

Toutefois, une nébulisation ou un aérosol doseur pressurisé bien pris (avec ou sans chambre d'inhalation) ont la même efficacité sur le VEMS. Les nébulisations sont plus coûteuses que les aérosols doseurs pressurisés.

En l'absence d'étude de validation, l'American College of Chest Physicians (ACCP) ne recommande pas l'emploi d'aérosols doseurs poudre. Il en est de même pour les aérosols doseurs pressurisés auto déclenchés ou utilisés sans chambre d'inhalation.

Le NICE mentionne que le choix dépend en pratique de la dose totale à administrer, de la capacité par le patient à utiliser le dispositif et de la capacité de l'équipe médicale à superviser le traitement. Les nébulisations doivent être réalisées sous oxygène sauf en cas d'hypercapnie ou d'acidose respiratoire où l'air comprimé avec des lunettes d'oxygène doit être privilégié. Le gaz vecteur doit être mentionné dans la prescription.

Il est recommandé de relayer les nébulisations par un dispositif portable dès la stabilisation de l'état clinique (niveau D), de façon à accélérer et faciliter le retour à domicile.

La voie intraveineuse ou intramusculaire est d'efficacité moindre et ne doit pas se substituer à la voie inhalée lorsque celle-ci est possible et correctement utilisée.

Le principal effet secondaire des nébulisations est l'irritation oculaire

Les bêta-2 mimétiques CDA induisent des tremblements, une hypokaliémie transitoire et une augmentation de la consommation en oxygène. Ils induisent aussi une faible diminution de la PaO₂ (environ 0,8 kPa) entre 20-30 minutes après l'administration, en rapport avec une activité inotrope positive qui aggraverait l'effet shunt mais sans conséquence clinique ou fonctionnelle majeure.

Les bêta-2 mimétiques CDA augmentent le risque d'effets secondaires cardiovasculaires qui doit être pris en compte chez les patients avec des comorbidités cardiovasculaires. Les effets secondaires des anticholinergiques sont la sécheresse de bouche avec amertume, des glaucomes s'il existe des dépôts oculaires et d'exceptionnels cas de prostatisme.

Les méthylxanthines par voie orale n'ont pas d'indication dans la prise en charge des exacerbations. L'administration par voie parentérale n'est envisagée qu'en cas d'échec ou d'insuffisance de réponse aux bronchodilatateurs inhalés. Les études contre placebo ont montré des bénéfices mineurs sur les symptômes, l'équilibre acide-base, le VEMS et les gaz du sang chez des patients sans acidose respiratoire. Les interactions et la toxicité médicamenteuses doivent être particulièrement recherchées, en particulier chez les rares patients encore traités par voie orale au long cours, et la théophyllinémie est quantifiée dans les 24 premières heures puis aussi souvent que nécessaire (zone thérapeutique : 8 à 15 ng/ml).

L'intérêt d'une activation des histones des acétylases par les méthylxanthines, leur impact sur l'inflammation et sur l'efficacité de la corticothérapie inhalée ne sont pas certains pour la pratique clinique. L'intérêt des bronchodilatateurs de longue durée d'action(LDA), même à fortes posologies, n'est pas documenté.

Son seul bénéfice prouvé est de diminuer le nombre de prises quotidiennes de bronchodilatateurs CDA. Le rapport coût/bénéfice semble défavorable par rapport à ces derniers et on ignore l'impact de ces molécules sur l'histoire naturelle de la maladie, de même que leurs effets secondaires à long terme.

L'impact des bêta-2 mimétiques et des anticholinergiques LDA sur la distension dynamique et les éventuels effets non bronchodilatateurs de ces molécules doivent être encore étayés.

C. Corticostéroïdes systémiques

À l'état stable, l'inflammation des voies aériennes de la BPCO est très peu sensible à l'effet des corticostéroïdes.

L'hypothèse actuelle est que la fumée de tabac entraîne une résistance à l'effet des corticostéroïdes en modifiant l'équilibre histone acétylase-désacétylase. La validité de cette hypothèse concernant l'inflammation au cours des exacerbations n'est pas certaine. De fait, au cours des exacerbations, les corticostéroïdes systémiques réduisent l'inflammation systémique et diminuent certains paramètres de l'inflammation des voies aériennes.

Leur impact concerne surtout les éosinophiles dont le nombre est souvent élevé au sein des voies aériennes au cours des exacerbations. Les corticostéroïdes réduisent les marqueurs inflammatoires de l'éosinophile dans les voies aériennes, les taux de C reactive protein(CRP) plasmatiques et les taux d'IL-8 et de TNF alpha après 14 jours de traitement. En pratique, aucun marqueur clinique, biochimique ou fonctionnel n'est actuellement connu pour prédire leur efficacité.

Les corticostéroïdes systémiques ont des effets bénéfiques faibles mais réels dans la gestion des exacerbations.

Les études contrôlées et randomisées chez les patients hospitalisés montrent qu'ils permettent une amélioration plus rapide du VEMS au cours de 72 premières heures,

une amélioration plus rapide de la dyspnée et des gaz du sang dans les 72 premières heures (probablement secondaire à l'amélioration du VEMS) et une durée d'hospitalisation raccourcie d'une journée.

Les corticostéroïdes diminuent modérément le taux d'échec de la prise en charge à 30 jours. En pratique, il est nécessaire de traiter neuf patients par corticostéroïdes systémiques afin d'éviter un échec au cours des 30 jours. La réponse au traitement est manifestement hétérogène avec un sous-groupe de patients répondeurs qui n'est pas identifié à ce jour.

De façon notable, il n'y a pas d'impact de la corticothérapie sur la mortalité. Les bénéfices du traitement doivent être pondérés par l'existence d'effets secondaires notables, en particulier une hyperglycémie (dont le pronostic défavorable est démontré aujourd'hui), une augmentation de l'incidence des shunt mais sans conséquence clinique ou fonctionnelle majeure.

Les bêta-2 mimétiques CDA augmentent le risque d'effets secondaires cardiovasculaires qui doit être pris en compte chez les patients avec des comorbidités cardiovasculaires. Les effets secondaires des anticholinergiques sont la sécheresse de bouche avec amertume, des glaucomes s'il existe des dépôts oculaires et d'exceptionnels cas de prostatisme. Les méthylxanthines par voie orale n'ont pas d'indication dans la prise en charge des exacerbations. L'administration par voie parentérale n'est envisagée qu'en cas d'échec ou d'insuffisance de réponse aux bronchodilatateurs inhalés.

Les études contre placebo ont montré des bénéfices mineurs sur les symptômes, l'équilibre acide-base, le VEMS et les gaz du sang chez des patients sans acidose respiratoire.

Les interactions et la toxicité médicamenteuses doivent être particulièrement recherchées, en particulier chez les rares patients encore traités par voie orale au long cours, et la théophyllinémie est quantifiée dans les 24 premières heures puis aussi souvent que nécessaire (zone thérapeutique : 8 à 15 ng/ml).

L'intérêt d'une activation des histones désacétylases par les méthylxanthines, leur impact sur l'inflammation et sur l'efficacité de la corticothérapie inhalée ne sont pas certains pour la pratique clinique.

L'intérêt des bronchodilatateurs de longue durée d'action (LDA), même à fortes posologies, n'est pas documenté.

Son seul bénéfice prouvé est de diminuer le nombre de prises quotidiennes de bronchodilatateurs CDA.

Le rapport coût/bénéfice semble défavorable par rapport à ces derniers et on ignore l'impact de ces molécules sur l'histoire naturelle de la maladie, de même que leurs effets secondaires à long terme. L'impact des bêta-2 mimétiques et des anticholinergiques LDA sur la distension dynamique et les éventuels effets non bronchodilatateurs de ces molécules doivent être encore étayés.

Les études contrôlées randomisées sont en faible nombre et souffrent d'importantes imperfections méthodologiques : exacerbations de gravité différente, patients ambulatoires ou hospitalisés, ayant ou non une pneumonie associée, ayant ou non des bronchectasies associées. Par ailleurs, le choix des antibiotiques varie selon les études, les délais d'évaluation sont souvent très courts et il n'y a pas de contrôle des autres traitements administrés (facteurs de confusion).

En pratique, les antibiotiques peuvent être administrés aux patients ayant les trois symptômes cliniques majeurs de l'exacerbation, avec deux symptômes si ceux-ci contiennent au moins l'augmentation de la purulence, ainsi qu'aux patients sévères nécessitant une ventilation mécanique.

Le choix de l'antibiothérapie doit être basé sur l'écologie bactérienne et le profil local de résistance. En l'absence de contre-indications digestives ou de vomissements, la voie orale est recommandée car moins coûteuse et aussi efficace que la voie parentérale. La durée du traitement est de 3 à 7 jours mais celle-ci ne repose sur aucun argument de haut niveau de preuve. Les experts recommandent une antibiothérapie de 5 jours pour les formes modérées (stade II), qu'il s'agisse de bêtalactamines, de macrolides, de fluoroquinolones ou de la télithromycine

Tableau 13. Indication et choix de l'antibiothérapie au cours des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive selon Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.org

	Traitement oral (sans ordre particulier)	Traitement oral alternatif (sans ordre particulier)	Traitement parentéral (sans ordre particulier)
Groupe A Exacerbation légère, patients non hospitalisés Les patients doivent avoir une augmentation de la purulence des expectorations associée à un ou deux des autres symptômes cardinaux	- Amoxicilline - Cyclines - Triméthoprim-sulfaméthoxazole	- Amoxicilline-acide clavulanique - Macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine) - Céphalosporines de 2 ^e ou de 3 ^e génération - Kétolides (télichromydone)	
Groupe B Patients hospitalisés pour exacerbation modérée avec facteurs de risque pronostique, absence de facteurs de risque pour une infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amoxicilline-acide clavulanique	- Fluoroquinolones antipneumococciques (lévofloxacine, moxifloxacine)	Amoxicilline-acide clavulanique. Céphalosporines de 2 ^e ou de 3 ^e génération Fluoroquinolones antipneumococciques
Groupe C Patients hospitalisés pour exacerbation sévère, avec facteurs de risque pour une infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine à fortes doses)		Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine à fortes doses) Bêta-lactamine avec activité anti- <i>Pseudomonas</i>

Tableau 14. Indication et choix de l'antibiothérapie au cours des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive selon la 15^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse.

	Indication de l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
Absence de dyspnée à l'état de base (stade 1)	Pas d'antibiothérapie	
Dyspnée d'effort à l'état de base (stade 2)	Antibiothérapie uniquement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline 1 g x3/j ou macrolide ou pristinaamycine ou télichromycine ou C2G orale (céfuroxime-axétil) ou C3G orale (cefprozime-proxétil, céfotiam-hexétil)
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos à l'état de base (stade 3)	Antibiothérapie systématique	Amoxicilline-acide clavulanique 1 g x 3/j ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou fluoroquinolones antipneumococciques : lévofloxacine ou moxifloxacine
C2G : céphalosporines de 2 ^e génération ; C3G : céphalosporines de 3 ^e génération.		

Une étude à haut niveau de preuve a montré que la durée du traitement pouvait être ramenée à 4 jours avec la pristinamycine.

En cas d'exacerbation sévère, la durée recommandée de traitement est de 7 à 10 jours. Le traitement est réévalué en cas d'échec du traitement empirique.

Les prélèvements bactériologiques ne sont recommandés qu'en cas d'échec de ce premier traitement.

Les céphalosporines orales de 2^e génération (céfuroxime-axétil) ou de 3^e génération (cefprozime-proxétil, céfotiam-hexétil) ne sont pas recommandées en France dans les formes graves d'exacerbations (recommandation de grade C).

Leur rapport biodisponibilité/activité antibactérienne est défavorable sur le pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline. En ce qui concerne les fluoroquinolones antipneumococques, leur usage se banalise, ce qui pose un problème de coût et de sélection bactérienne.

Dans tous les cas, il n'y a pas d'indication à l'ofloxacine vu la rareté des exacerbations liées aux germes intracellulaires et la ciprofloxacine ne trouve son indication qu'en présence d'une infection documentée ou suspectée à *Pseudomonas aeruginosa*. L'utilisation des fluoroquinolones n'est pas recommandée en cas de prescription d'un antibiotique de la même famille au cours des 3 mois précédents et cette famille doit être utilisée avec prudence chez les sujets vivant en institution (risque élevé de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie (risque élevé de tendinopathies). En pratique, les fluoroquinolones antipneumococques ne sont indiquées que chez les patients avec éléments de gravité, ce qui exclut de facto leur prescription chez un patient traité à domicile.

D. Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie est indispensable au cours des exacerbations de la BPCO et son débit doit être titré afin de conserver une SpO₂ supérieure ou égale à 90 %.

Elle améliore l'oxygénation tissulaire, diminue la vasoconstriction hypoxique et tend à améliorer les performances myocardiques.

De faibles débits (1 à 3 l/min) sont en règle suffisants sauf en cas d'embolie pulmonaire, de pneumonie ou d'atélectasie associée(s).

L'oxygénothérapie peut aggraver une hypercapnie et participer à l'acidose respiratoire par altération des rapports ventilation/perfusion secondaires à la disparition de la vasoconstriction hypoxémique et à l'augmentation de la ventilation de l'espace mort.

Elle est favorisée par une respiration à petits volumes et fréquence élevée. Contrairement aux premières conceptions, l'hypercapnie n'est pas secondaire à la disparition du stimulus hypoxique sur les centres de la commande ventilatoire.

En pré-hospitalier ou en hospitalier, les débits administrés doivent donc être établis à l'aide d'un oxymètre et les patients surveillés sur le plan clinique et gazométrique (identification d'une hypercapnie et d'une acidose respiratoire).

E. Ventilation mécanique

La ventilation mécanique doit être envisagée chez les patients dont l'exacerbation est suffisamment sévère pour induire un pH-artériel inférieur à 7,35 malgré un traitement médicamenteux optimal.

La ventilation non invasive (VNI) est alors le traitement de choix, coté de niveau A dans toutes les recommandations internationales.

Elle ne doit toutefois être effectuée que par une équipe de médecins, infirmiers et kinésithérapeutes formés et régulièrement entraînés, connaissant les limites de la thérapeutique.

La VNI en pression positive diminue d'environ 30 % le risque d'intubation, réduit la mortalité hospitalière d'environ 10 %, améliore la dyspnée, diminue le risque de complications (en particulier les infections nosocomiales de toutes sortes) et diminue d'environ 5 jours la durée d'hospitalisation au cours des exacerbations avec insuffisance respiratoire aiguë.

Le bénéfice est réel quelle que soit la sévérité de l'exacerbation, dès que le pH est inférieur à 7,35 mais plus le pH est bas à l'admission, plus le nombre de patients à traiter pour obtenir un bénéfice est faible.

Sur le plan physiopathologique, la VNI augmente la ventilation alvéolaire en augmentant le volume courant et n'a que peu d'effet sur les hétérogénéités des rapports ventilation/perfusion. La VNI diminue également le travail respiratoire en diminuant la charge imposée aux muscles inspiratoires.

Cet effet est dû à l'application d'une PEP extrinsèque qui contrebalance les effets de la distension thoracique. Il s'ensuit une amélioration des échanges gazeux avec réduction de la PaCO₂, augmentation de la PaO₂ et diminution du gradient alvéolo artériel en O₂.

La VNI est contre-indiquée dans plusieurs situations cliniques qui peuvent être présentes à l'admission du patient ou apparaître au cours du traitement ventilatoire.

Tableau 15. Contre-indications absolues à la ventilation non invasive chez un patient hospitalisé pour exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive. Adapté d'après la conférence de consensus Société de réanimation de langue française (SRLF) - Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) 2006.

Environnement inadapté, expertise insuffisante de l'équipe
Patient non coopérant, agité, opposant à la technique
Intubation imminente
Coma (sauf coma hypercapnique de l'insuffisance respiratoire chronique)
Épuisement respiratoire
État de choc, troubles du rythme ventriculaire graves
Sepsis sévère
Immédiatement après un arrêt cardiorespiratoire
Pneumothorax non drainé, plaie thoracique soufflante
Obstruction des voies aériennes supérieures (sauf apnées du sommeil, laryngo-trachéomalacie)
Vomissements incoercibles

Les critères associés à un risque d'échec accru peuvent survenir plus de 48 heures après la mise en route du traitement et constituent alors un facteur pronostique sévère.

Tous ces éléments font partie de la surveillance régulière de ces patients par un personnel médico-infirmier entraîné et disponible, au sein d'une structure disposant d'un matériel de monitoring, d'intubation en urgence et d'un médecin disponible en urgence. Ceci est finalement rarement possible en salle de médecine ou de pneumologie.

Dès que le pH initial est inférieur à 7,30, le patient doit être systématiquement hospitalisé en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs respiratoires ou en réanimation.

Les critères d'arrêt de la VNI au décours immédiat d'une exacerbation sont mal connus à ce jour. Dans tous les cas, il est nécessaire de surveiller pendant au moins 48 heures l'absence de récurrence de l'acidose hypercapnique. En cas d'échec de la VNI, la mise en

place d'une ventilation invasive tient compte de l'interrogatoire, du statut fonctionnel antérieur du patient, de la présence de comorbidités et de l'existence éventuelle d'hospitalisations antérieures pour le même motif.

Il convient que le recours à l'intubation endo-trachéale s'intègre dans un projet de soins en accord avec le patient ou sa famille. L'âge du patient et son VEMS de base ne doivent pas être les seuls arguments pour récuser une intubation endotrachéale .

F. Analeptiques respiratoires et mucomodificateurs :

L'utilisation des analeptiques respiratoires (almitrine, doxa-pram) n'est pas recommandée et ces molécules ont été reléguées au second plan après la diffusion des techniques ventilatoires non invasives. L'almitrine, stimulant des chémorécepteurs périphériques, n'a pas été validée par des études de niveau de preuve suffisant. Il manque également des études contrôlées et randomisées de haut niveau de preuve concernant le doxapram dont la prescription ne doit être envisagée qu'en cas d'impossibilité d'utiliser la ventilation non invasive ou invasive (situation de plus en plus fréquente chez des sujets âgés)

G. Kinésithérapie respiratoire et mucomodificateurs :

La kinésithérapie respiratoire a pour finalité d'assurer le drainage bronchique chez les patients ayant plus de 25 ml d'expectorations quotidiennes ou en présence d'une atélectasie. Elle repose avant tout sur des techniques manuelles dont l'accélération du flux expiratoire. La kinésithérapie instrumentale privilégie la PEP-thérapie, le relaxateur de pression, voire le Percussionnaire®.

Les bénéfices du Cough-Assist® n'ont pas encore été validés au cours des exacerbations de la BPCO .Il n'y a pas d'argument scientifique pour justifier la prescription de mucomodificateurs au cours des exacerbations de la BPCO .

H. Traitements divers

La prise en charge thérapeutique vise à assurer des apports hydriques et des apports nutritionnels équilibrés chez ces patients souvent déshydratés.

L'utilisation conjointe des diurétiques nécessite une surveillance clinique et de l'équilibre hydroélectrolytique .

Les traitements complémentaires incluent la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse du fait de réels facteurs de risque (immobilisation, polyglobulie, déshydratation) et les traitements cardiovasculaires éventuellement nécessaires.

Le sevrage tabagique est instauré ou renforcé selon les cas, essentiellement par le biais d'un traitement substitutif qui trouve, dans ces circonstances, des conditions favorables à sa mise en place et son acceptation par le patient.

Le mélange hélium-oxygène n'a pas fait la preuve de son intérêt au cours des exacerbations de la BPCO, qu'il soit administré en ventilation spontanée ou en ventilation mécanique.

Enfin, il existe de nombreux arguments pour envisager la mise en place d'une réhabilitation respiratoire de façon très précoce au décours de l'exacerbation, et même dès le séjour hospitalier pour exacerbation.

8. Surveillance et évolution

La durée moyenne des symptômes d'une exacerbation varie de 1 à 2 semaines selon les patients.

Elle varie en fonction de la présence ou non d'une infection ORL initiale et de la sévérité de la fonction respiratoire.

Quelle que soit la sévérité de l'exacerbation, les patients doivent être cliniquement réévalués entre 2 et 5 jours (tous les jours chez le patient insuffisant respiratoire), en contrôlant les symptômes respiratoires, en recherchant les complications éventuelles et l'évolution de la capacité à l'effort.

La mesure quotidienne du DEP ou du VEMS n'est pas utile dans la mesure où les modifications des valeurs sont faibles par rapport à la variabilité des mesures.

Un monitoring régulier de l'oxymétrie transcutanée est obligatoire pour tous les patients hospitalisés ainsi que des gazométries artérielles itératives pour tous les patients en insuffisance respiratoire aiguë.

Si la fièvre ou les symptômes n'ont pas disparu ou s'aggravent au troisième jour, l'étiologie bactérienne de l'exacerbation est probable. Il est alors recommandé de débiter ou de modifier l'antibiothérapie, voire de discuter une hospitalisation en fonction du terrain.

Le risque d'échec augmente en cas d'antibiothérapie antérieure ou d'hospitalisation récente (probabilité plus importante de bactérie résistante).

Il convient alors de réaliser des examens complémentaires (ECB des crachats, radiographie thoracique) et d'adapter l'antibiothérapie aux résultats en recherchant la présence éventuelle de *Pseudomonas aeruginosa*.

Avant la sortie de l'hôpital, une spirométrie doit être effectuée chez tous les patients, le traitement au long cours réinstauré et toutes les informations nécessaires à propos de la conduite du traitement et de ses effets secondaires sont reformulées.

La technique de prise des traitements inhalés et de l'oxygénothérapie, voire de la VNI, est vérifiée.

Un contact est pris avec un éventuel prestataire et/ou organisme de prise en charge à domicile. Les critères de sortie d'hospitalisation font l'objet de simples recommandations d'experts et sont rapportés sur le (Tableau 15).

Il est recommandé de revoir le patient dans les 30 à 45 jours qui suivent la sortie. Au-delà, le suivi est similaire à celui de tous les patients atteints de BPCO.

Tableau 16. Critères de sortie d'hospitalisation selon Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.org.

Nécessité d'au moins 4 h d'intervalle entre chaque prise de bronchodilatateur inhalé
Patient capable de traverser la pièce en marchant (si ambulatoire avant)
Patient capable de manger et dormir sans être interrompu par des épisodes de dyspnée
Patient cliniquement stable depuis 12 à 24 heures
Gaz du sang stables depuis 12 à 24 heures
Bonne compréhension du traitement par le patient ou la personne en charge du patient
Suivi et prise en charge à domicile organisés (incluant l'organisation des repas, la visite des infirmières, les visites du prestataire)
Le patient, sa famille et le médecin traitant envisagent avec succès la prise en charge à domicile

Tableau 17. Contrôle systématique à organiser dans les 30 à 45 jours suivant la sortie d'hospitalisation pour exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive. Adapté selon Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.org

Capacité à gérer à domicile le patient et sa maladie
Mesure du VEMS
Mesure des gaz du sang
Bonne compréhension du traitement
Qualité de prise des aérosols doseurs
Réévaluer l'indication de nebulisations au domicile
Réévaluer l'indication de l'oxygénothérapie de longue durée et de la VNI à domicile

VEMS : volume expiratoire maximal/seconde ; VNI : ventilation non invasive.

9. Prévention

La prévention des exacerbations est un domaine qui a fait récemment l'objet de nombreux travaux. Diverses stratégies préventives sont étudiées mais pas encore validées. Récemment, une stratégie basée sur une réduction maximale du taux d'éosinophiles à l'état stable dans les expectorations induites a fait la preuve de son efficacité à réduire l'incidence des exacerbations sévères.

La prévention des exacerbations débute par une approche non pharmacologique incluant la vérification régulière de la qualité de prise des aérosols doseurs, de la compréhension de la maladie et de ses traitements ainsi que de l'identification précoce des signes d'aggravation par le patient.

Des plans d'actions programmées semblent efficaces pour diminuer le recours à l'hospitalisation. Le sevrage tabagique est associé à une diminution significative du risque d'hospitalisation (environ 40 %), effet clinique qui n'est pas obtenu avec une simple réduction de la consommation.

En réalité, on ne dispose que de très peu d'informations sur les effets préventifs du sevrage tabagique chez les patients atteints de BPCO ; une étude internationale sur ce thème est en cours. L'hospitalisation est un moment privilégié pour l'indication d'un traitement substitutif, quelles que soient la motivation du patient ou ses comorbidités sous-jacentes.

Le traitement permet en effet d'éviter les symptômes parfois sévères de l'arrêt brutal de l'intoxication tabagique, d'apaiser les conflits dus aux manifestations du sevrage et de faire prendre conscience au patient qu'il est dépendant vis-à-vis du tabac. En France, l'infirmière peut initier une substitution nicotinique orale en expliquant les modalités et les conditions de prise.

Selon les hôpitaux, une substitution par timbres transdermiques est disponible pour la durée de l'hospitalisation. Dans la mesure où le patient adhère à la démarche, il est orienté ultérieurement vers une consultation spécialisée antitabac. La place des corticostéroïdes inhalés pour prévenir la survenue des exacerbations de la BPCO fait toujours débat.

Les données de la première étude ISOLDE ont été récemment réanalysées par le biais d'une méthodologie statistique plus complète qui confirme l'effet significatif de la fluticasone a long cours à réduire d'environ 15 % la fréquence des exacerbations. L'essai Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) retrouvait un résultat similaire mais sans impact sur la fréquence des hospitalisations.

Toutefois, plusieurs biais méthodologiques importants dans ces études ont été récemment soulignés, en particulier l'impact du sevrage en corticostéroïdes inhalés lors de la randomisation de patients préalablement traités, l'impact éventuel de complications infectieuses au long cours et le rapport coût-bénéfice des traitements prolongés par corticostéroïdes inhalés qui sont autant de thèmes de recherche pour ces prochaines années.

En France, la Haute Autorité de santé oblige à ne prescrire les corticostéroïdes inhalés que chez des patients ayant au moins une ou deux exacerbations annuelles et déjà traités de façon optimale par des bronchodilatateurs LDA.

Il n'y a donc aucune indication à la prescription de corticostéroïdes inhalés seuls au cours de la BPCO. Il n'est difficile d'établir si l'utilisation de bronchodilatateurs CDA réduit la fréquence des exacerbations car les études sont de faible qualité méthodologique. En ce qui concerne les broncho-dilatateurs LDA, l'essai TORCH a montré que le salmétérol diminuait d'environ 15 % le risque d'exacerbation par rapport au placebo, ainsi que la fréquence des hospitalisations pour exacerbation. L'essai Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT), qui a comparé le tiotropium au placebo pendant 4 années a montré une augmentation du délai de survenue d'une exacerbation

(16,7 versus 12,5 mois), une réduction de 14 % du nombre moyen d'exacerbations mais pas de diminution du risque relatif d'hospitalisation.

À noter que 73 % des patients du groupe témoin étaient traités par corticostéroïdes inhalés et/ou bêta-2 mimétiques LDA, indiquant un possible effet supplémentaire du tiotropium chez les patients déjà traités au long cours par ces molécules.

L'impact de la réhabilitation respiratoire sur la fréquence des exacerbations reste peu étayé. Des données rétrospectives suggèrent une diminution de la fréquence des exacerbations chez les patients participant à un programme de réhabilitation.

Dans une étude prospective randomisée, les patients réhabilités diminuaient de moitié leur durée de séjour à l'hôpital, ce qui contribue à améliorer le rapport coût/bénéfice. Une antibioprophylaxie par macrolides a récemment été montrée comme une stratégie réduisant significativement la fréquence des exacerbations de la BPCO.

On ne sait pas si l'effet observé est secondaire aux propriétés antibiotiques ou immunomodulatrices de la molécule. L'innocuité à long terme d'une telle stratégie préventive n'est pas établie, en particulier sur les résistances bactériennes.

La vaccination antigrippale réduit de 76 % le nombre d'épisodes infectieux respiratoires aigus causés par le virus influenza chez des patients atteints de BPCO.

Toutefois les virus influenza A et B ne sont responsables que de 5,4 % des exacerbations. L'utilisation de la vaccination anti-pneumococcique chez tous les patients atteints de BPCO est logique vu la fréquence des exacerbations liées à *Streptococcus pneumoniae*.

Il n'y a toutefois aucune étude de haut niveau de preuve concernant l'intérêt de cette vaccination pour diminuer la fréquence des exacerbations de la BPCO. En ce qui concerne les mucomodificateurs, la N-acétylcystéine est inefficace pour ralentir la détérioration de la fonction respiratoire mais semble diminuer la fréquence des exacerbations de la BPCO. L'effet clinique est retrouvé chez les fumeurs actifs mais pas chez les patients déjà traités par corticostéroïdes inhalés. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire est associée à une amélioration de l'état de santé.

Ce bénéfice ne semble pas pouvoir être rattaché à un impact sur la fréquence des exacerbations. Il n'existe aucune étude randomisée et contrôlée mais seulement une étude rétrospective de méthodologie satisfaisante pour affirmer une diminution de la fréquence des exacerbations après instauration d'une OLD. Le nombre d'admissions à l'hôpital diminue de 24 % et la durée d'hospitalisation de 44 % dans les mois qui suivent la mise en

route d'une OLD. En revanche, plusieurs arguments laissent penser que la VNI diminue la fréquence des exacerbations et le recours à des avis médicaux non programmés.

Ces bénéfices seraient particulièrement évidents dans un sous-groupe de patients sévères, caractérisés par de fréquentes hospitalisations.

Une étude observationnelle a permis d'objectiver l'impact d'une VNI à diminuer le nombre d'hospitalisations total, le nombre de jours en soins intensifs et les coûts afférents. L'impact économique semble intéressant, même si la population concernée est restreinte

XII. Racines pédiatriques de la broncho pneumopathie chronique obstructive

1. Introduction

La broncho pneumopathie chronique obstructive(BPCO) regroupe un ensemble d'affections respiratoires ayant en commun une obstruction persistante des voies aériennes. Chez l'adulte, la BPCO est essentiellement liée au tabac. Il n'y a pas de consensus sur la définition de la BPCO chez l'enfant.

Cependant un certain nombre de données épidémiologiques et fondamentales, supportent l'idée que les altérations fonctionnelles respiratoires observées au cours de la BPCO de l'adulte ont en partie leur origine pendant l'enfance, voire en période anténatale.

L'impact de la génétique apparaît important, sur le développement pulmonaire ou sur les interactions gènes—environnement

2. Anomalies congénitales de la fonction respiratoire et risque de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Les renseignements fournis par la cohorte de Tucson montrent que les sujets qui avaient dans les premiers mois de vie une obstruction bronchique gardent cette obstruction à l'âge de 22ans.

Le déclin de la fonction respiratoire observé chez l'adulte conduit plus précocement ce groupe d'enfants vers les seuils fonctionnels de la BPCO.

L'existence d'anomalies congénitales des voies aériennes chez certains nouveau-nés est aussi illustrée par les données de la cohorte norvégienne. Ainsi, l'altération in utero du développement des voies aériennes prédispose à un déficit fonctionnel qui persistera à l'âge adulte.

L'étude *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) montre également que l'altération précoce des fonctions respiratoires est persistante avec de plus un déclin plus rapide à l'âge adulte.

Les facteurs impliqués sont l'asthme maternel, l'asthme paternel, l'asthme pendant l'enfance, la survenue d'infections respiratoires sévère savant cinq ans et le tabagisme maternel.

D'autres cohortes d'enfants plus âgés confirment cette notion de « tracking » ou de couloir fonctionnel. L'exposition au tabagisme in utero est le facteur anténatal le plus documenté. Il entraîne une altération du développement pulmonaire. Anatomiquement, il a été démontré chez l'animal une diminution des points d'attaches alvéolaires, favorisant la collapsibilité et l'obstruction bronchique.

Il existe par ailleurs une réduction de calibre par augmentation du muscle lisse et un épaississement des parois bronchiques. Le retard de croissance intra-utérin(RCIU) est une autre conséquence de

L'exposition au tabagisme passif in utero. Le RCIU perturbe également le développement pulmonaire et la fonction respiratoire, davantage encore que la seule prématurité.

Enfin, le rôle des polluants de l'environnement intérieur pendant la grossesse et leur impact sur la fonction respiratoire a été récemment montré.

- L'obstruction bronchique de l'enfant se pérennise chez l'adulte, avec déclin plus rapide de la fonction respiratoire chez l'adulte.
- L'altération in utero du développement des voies aériennes prédispose à un déficit fonctionnel respiratoire qui persiste à l'âge adulte.
- Les facteurs de risque de BPCO sont l'asthme maternel, l'asthme paternel, l'asthme pendant l'enfance, les infections respiratoires sévères avant cinq ans et le tabagisme maternel

3. Facteurs post natals impliqués dans la survenue de la broncho pneumopathie chronique obstructive(BPCO)

A. Tabagisme passif

Les effets du tabagisme passif pendant l'enfance se prolongent à l'âge adulte

B. Infections virales

Leur rôle dans la genèse de la BPCO a été souligné par différentes études épidémiologiques. Dans la *British 1958 Birth Cohort*, les auteurs n'ont pas retrouvé de déclin plus accentué de la fonction respiratoire en cas d'antécédents respiratoires.

Cependant, les sujets qui avaient eu des manifestations sifflantes, avant l'âge de sept ans uniquement, donc probablement viro-induites, avaient entre 35 et 45 ans le déclin annuel du VEMS le plus important par rapport aux patients asthmatiques et aux contrôles. Dans une cohorte turque, la survenue d'infections respiratoires fréquentes dans l'enfance augmentait le risque de bronchite chronique (OR 2,3 $p < 0,001$).

Enfin, dans la cohorte ECRHS, les infections respiratoires avant l'âge de cinq ans étaient un facteur de risque de survenue de BPCO. Ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres études, qui mettent en avant le déficit fonctionnel « congénital » plutôt que le facteur infectieux.

Dans la cohorte d'Aberdeen les auteurs ont comparé entre 1989 et 2001 l'évolution de trois groupes de patients recrutés en 1964 (à l'âge de 8—13 ans) : asthme, bronchites sifflantes uniquement lors des infections des voies aériennes supérieures et contrôle.

En 1989, le VEMS des patients (âgés alors de 33—38 ans) ayant eu des bronchites sifflantes était normal (et significativement plus haut que celui des asthmatiques), mais entre 1989 et 2001, il existait dans ce groupe une accélération de la pente de déclin du VEMS.

Les auteurs concluaient que la survenue de bronchites sifflantes dans l'enfance s'accompagne d'une fonction pulmonaire normale à l'âge adulte mais que le déclin secondaire de la fonction expose à la survenue de la BPCO, rejoignant les résultats des cohortes de Tucson et norvégienne.

La différence entre les études est en partie liée au fait que les définitions des infections respiratoires sont hétérogènes et qu'il s'agit de données rétrospectives. Le rôle délétère des virus et les conséquences en termes de maladie respiratoire chronique pourraient dépendre du type de virus.

Le VRS et l'adénovirus pourraient plutôt induire des lésions pulmonaires chroniques favorisant la survenue d'une BPCO.

La persistance de l'ADN viral du virus respiratoire syncytial ou de l'adénovirus dans le tissu pulmonaire a été démontrée chez des adultes atteints de BPCO. Cette persistance pourrait amplifier la réponse au tabagisme

C. Dysplasie broncho pulmonaire, retard de croissance intra-utérin, prématurité

Les formes sévères de dysplasie broncho pulmonaire (DBP), ou « maladie pulmonaire chronique du prématuré », ont quasiment disparu grâce aux progrès de la réanimation néonatale, à l'utilisation généralisée du surfactant et au meilleur contrôle des facteurs d'agression respiratoire, notamment de la ventilation assistée.

Sa présentation a changé et la « nouvelle DBP » se développe chez des grands prématurés (<28 semaines) ayant peu ou pas de détresse respiratoire initiale. Classiquement définie par la persistance de besoins en oxygène pendant au moins 28 jours après la naissance, on distingue aujourd'hui différents stades de sévérité en fonction du terme de la naissance, et de la persistance ou non de ces besoins à l'âge gestationnel de 36 semaines (naissance < 32 semaines) ou à 56 jours de vie (terme ≥ 32 semaines).

Le nombre absolu de ces « nouvelles » DBP n'a toutefois pas diminué et on estime son incidence globale à environ 1000 enfants par an.

Histologiquement, c'est l'arrêt du développement alvéolaire et donc l'hypo-alvéolisation qui représente la lésion quasi exclusive des nouvelles formes.

Le devenir à long terme est encore mal connu. L'obstruction bronchique probablement irréversible peut contribuer au risque de BPCO.

En dehors de la DBP, la seule prématurité, notamment si elle est associée à un RCIU, pourrait s'accompagner d'une atteinte discrète de la fonction, et donc constituer également un facteur de risque de BPCO. Diverses études suggèrent en effet que ce déficit fonctionnel respiratoire persiste à l'âge adulte.

D. Autres facteurs

D'autres facteurs post-natals ont été évoqués : conditions socio-économiques défavorables et malnutrition, régime alimentaire (place des antioxydants), pollution intérieure (composés organiques volatiles, en plus du tabac) et extérieure.

- Les infections respiratoires virales de l'enfant majorent le risque de bronchite chronique et de BPCO chez l'adulte.
- En cas de bronchites sifflantes dans l'enfance, la fonction pulmonaire est normale à l'âge adulte mais le déclin secondaire de la fonction respiratoire est plus rapide, exposant à une BPCO.

- Les virus principaux mis en cause sont le VRS et l'adénovirus.
- La DBP et la seule prématurité, notamment si elle est associée à un RCIU, pourraient majorer le risque de BPCO.

4. Facteurs génétiques

Le rôle des facteurs génétiques est encore mal cerné. Il est largement pressenti, et fait l'objet de nombreux travaux.

Les interactions gènes-environnements ont probablement largement impliquées dans la genèse de la BPCO.

Ces facteurs sont d'autant plus importants que l'environnement stricto sensu ne contribue qu'en partie au risque de BPCO. Ainsi, par miles fumeurs, un pourcentage limité développe une BPCO.

Dans la Early-Onset-COPD-Study, les parents de premier degré de patients jeunes ayant une forme sévère de BPCO présentent une altération de la fonction respiratoire (DEMM 25—75, et DEMM25—75/CVF).

La liste des gènes impliqués s'enrichit au fil des publications. Ils entraînent des anomalies du développement pulmonaire et plusieurs anomalies génétiques associées à une hypo-alvéolisation et /ou un emphysème précoce ont été mises en évidence. Ainsi, chez la souris, les gènes candidats de susceptibilité impliquent *Smad3*, qui est un récepteur participant à la voie de signalisation du TGF.

L'hypo-alvéolisation, l'inflammation et le déséquilibre protéases/anti-protéases qui en résultent favorisent la survenue de la BPCO.

FGF1et2 et leurs récepteurs sont également impliqués via leurs effets sur la croissance pulmonaire. Des polymorphismes du gène codant pour *ADAM33*, le récepteur *_2* (Arg16) ou l'*IL6* , ont été impliqués dans la survenue et/ou la sévérité de la BPCO. Des polymorphismes de la glutathion S transférase, du TNF *_* interviendraient dans la réponse au tabagisme.

- Les interactions gènes—environnement sont probablement très impliquées dans la genèse de la BPCO

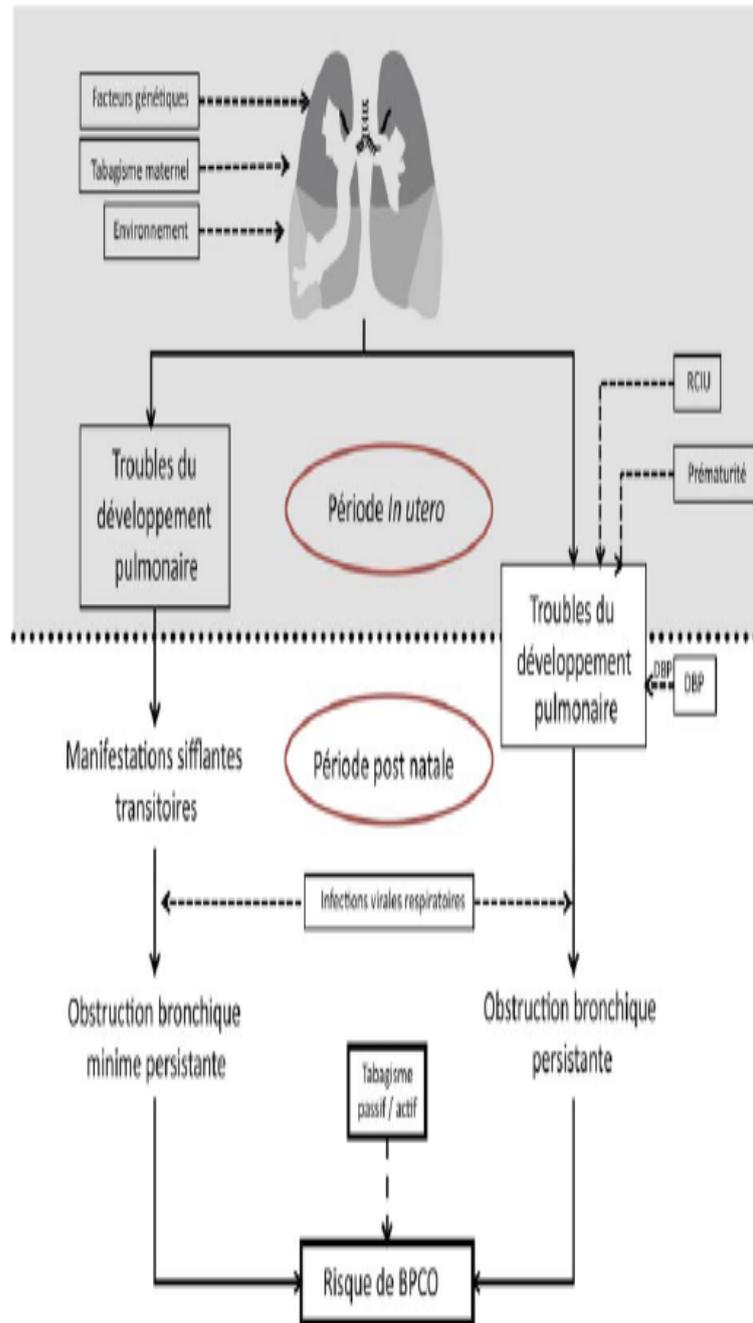


Figure 42 : facteurs impliqués pendant la période in utéro et la période post natale dans le risque de survenue de BPCO DBP : dysplasie bronchopulmonaire RCIU : retard de croissance intra-utérin

5. Diagnostic d'une BPCO

A. Définitions

- Il n'y a pas de définition consensuelle d'une « BPCO » de l'enfant.
- Les BPCO de l'enfant sont caractérisées par l'installation d'une obstruction des voies aériennes, non réversible après inhalation d'un bronchodilatateur.
- À partir de l'âge de 6 ans : une mesure du VEMS est possible.
- Les définitions de l'adulte s'appliquent : obstruction si VEMS inférieur à 80 % des valeurs théoriques, non-réversibilité si l'amélioration du VEMS induite par l'inhalation de salbutamol est inférieure à 12 % par rapport à la valeur de base.
- Avant l'âge de 6 ans : le VEMS est peu reproductible.
- L'interprétation des tests réalisables n'est pas du domaine du 2e cycle.

B. Symptômes orientant vers une BPCO

— Signes pneumologiques

- Dyspnée, notamment à l'effort ;
- Toux grasse récurrente, avec ou sans expectoration ;
- Déformation thoracique, notamment thorax en carène ;
- Hippocratisme digital ;
- Râles bronchiques bilatéraux à l'auscultation.

— Autres :

- Ralentissement (ou cassure) de la croissance staturo-pondérale ;
- ± signes spécifiques de chaque pathologie.

C. Conduite diagnostique générale

Le diagnostic étiologique est basé sur l'analyse des antécédents, sur un examen clinique complet, et sur le résultat des examens complémentaires

Tableau 18. Principaux arguments diagnostiques des BPCO de l'enfant

Diagnostic	Antécédents évocateurs	Signes cliniques évocateurs	Examens complémentaires déterminants
Dysplasie bronchopulmonaire	Longue période d'O ₂ après la naissance (au moins jusqu'au terme corrigé de 36 SA)	<i>Wheezing</i>	TDM thoracique : aspect en mosaïque + triangles sous-pleuraux + bandes de fibrose
Mucoviscidose	Autres cas familiaux	Bronchorrhée Retard pondéral Diarrhée chronique graisseuse	Test de la sueur positif
Déficit immunitaire humoral	Autres cas familiaux Infections bactériennes répétées (ORL, pulmonaires, cutanées)	Bronchorrhée	Dosage pondéral Ig : hypo-IgG ou agammaglobulinémie Sérologies vaccinales : absence de réponse
Dyskinésie ciliaire primitive	Autres cas familiaux Infections ORL répétées Stérilité	Bronchorrhée Polypes nasaux Surdité de transmission	Biopsie ciliaire (nasale ou bronchique) : absence de battement + structure anormale en ME
Séquelles d'infection virale (bronchiolite oblitérante)	Infection virale sévère	<i>Wheezing</i>	TDM thoracique : aspect en mosaïque + atteinte bronchique

— Examens complémentaires indispensables :

- Radiographie de thorax, le plus souvent complétée par un scanner thoracique ;
- Épreuves fonctionnelles respiratoires, qui confirment l'obstruction non réversible des voies aériennes ;
- Test de la sueur (même si le dépistage néonatal a été réalisé car 3–3,5 % de faux négatifs) ;
- Recherche de déficit immunitaire humoral : NFS, dosage pondéral des immunoglobulines et sérologies vaccinales.

— Examens complémentaires fréquemment utiles :

- Endoscopie bronchique avec biopsie pour étude ciliaire en microscopie optique (battement) et en microscopie électronique (structure) ;
- Échographie cardiaque.

6. Prise en charge

A. **Prise en charge symptomatique**

La prise en charge d'une BPCO est avant tout symptomatique. Elle associe de façon variable selon les causes :

- Une kinésithérapie respiratoire régulière, en cas d'encombrement bronchique ;
- Une antibiothérapie lors des exacerbations infectieuses, adaptée aux bactéries identifiées sur un examen bactériologique des expectorations ;
- Parfois, une antibiothérapie préventive au long cours ;
- Une prévention anti-infectieuse optimale : le calendrier vaccinal recommandé pour tous les enfants est complété par le vaccin pneumococcique polysaccharidique (Pneumo 23®) après l'âge de 2 ans, et par une vaccination antigrippale annuelle ;
- Une corticothérapie inhalée en cas d'hyperréactivité bronchique associée ;
- Une oxygénothérapie au long cours, adaptée grâce à des enregistrements continus de la saturation en oxygène.

Chez un nourrisson, par exemple atteint de dysplasie broncho pulmonaire, l'oxygénothérapie est indiquée de façon formelle si la SpO₂ moyenne est < 93 % pendant le sommeil ou à l'éveil ou si le temps de sommeil passé avec une SpO₂ < 90 % est supérieur à 5 % ; ou s'il existe une hypertension pulmonaire. Chez l'enfant âgé de plus de 2 ans, par exemple atteint de mucoviscidose, l'oxygénothérapie est indiquée si : la SpO₂ moyenne pendant le sommeil est < 90 % ; ou si le temps de sommeil passé avec une SpO₂ < 90 % est supérieur à 10 % ; ou s'il existe une hypertension pulmonaire (GRAPP, 2012).

B. Prise en charge étiologique

- La prise en charge est essentiellement celle de de la Mucoviscidose.
- Les autres pathologies avec obstruction fonctionnelle fixée relèvent d'une prise en charge spécialisée

7. Conclusion

Les racines pédiatriques des altérations fonctionnelles respiratoires qui sont observées au cours de la BPCO commencent à être mieux connues. Elles font intervenir principalement des troubles précoces du développement pulmonaire congénitaux ou acquis, l'environnement et le terrain génétique. In utero des événements d'origine génétique et/ou environnementale (tabagisme essentiellement) sont susceptibles d'induire un défaut de développement pulmonaire. Celui-ci s'accompagne d'une obstruction bronchique, facteur de risque d'épisodes sifflants transitoires pendant l'enfance. Bien que les symptômes tendent à disparaître par la suite, il persiste une obstruction discrète, souvent non détectable sur le simple VEMS.

À l'âge adulte, le déclin de la fonction respiratoire apparaît plus prononcé et les critères fonctionnels de BPCO plus précocement atteints, surtout en cas de tabagisme actif. Pendant la période postnatale, un certain nombre d'évènements peuvent impacter sur cet organe en pleine croissance (DBP, prématurité, RCIU, infections respiratoires virales).

Chez ces patients présentant une atteinte précoce et définitive de la fonction respiratoire, le déclin de la fonction respiratoire à l'âge adulte conduit plus précocement aux critères fonctionnels de BPCO, particulièrement en cas de tabagisme actif (Le terrain génétique peut alors encore intervenir comme facteurs de risque et de sévérité de la BPCO.

— Points essentiels :

- ✓ chez l'enfant, le tabagisme maternel est le principal facteur de risque de la broncho pneumopathie chronique obstructive ;
- ✓ les infections virales et des facteurs génétiques et environnementaux jouent également un rôle ;
- ✓ la BPCO de l'adulte prend ses racines chez l'enfant

XIII. Conclusion générale

La BPCO est une maladie respiratoire chronique dont l'inflammation des petites voies aériennes et du parenchyme pulmonaire joue un rôle central dans son apparition et son développement.

C'est une maladie lente et insidieuse dont la morbidité et mortalité sont en hausse.

Elle est responsable d'un handicap important par la dyspnée, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les exacerbations qu'elle induit, limitant les activités quotidiennes de la vie.

Ce n'est pas qu'une maladie respiratoire, des manifestations extra-respiratoires (ou comorbidités) viennent aggraver considérablement la qualité de vie et le pronostic vital des patients.

Il est important de poser un diagnostic précoce par spirométrie chez les sujets à risque. L'arrêt du tabac est le seul traitement permettant de ralentir l'évolution de la maladie.

La prévention et la lutte contre l'exposition tabagique et professionnelle sont des priorités des politiques de santé.

Bien que la BPCO soit incurable, des traitements médicamenteux et non médicamenteux adaptés à la gravité de la maladie permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques le rôle et surtout la place des traitements sont mieux connus.

Les recommandations issues des sociétés savantes basées sur des hauts niveaux de preuve doivent être respectées afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient.

Les bronchodilatateurs, associés au dispositif d'inhalation le mieux adapté, restent le principal traitement symptomatique médicamenteux. Il faut promouvoir la réhabilitation respiratoire qui a fait au moins autant ses preuves que les bronchodilatateurs sur l'amélioration de la dyspnée et la qualité de vie.

Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont nécessaires pour prévenir les exacerbations. Les corticoïdes ne doivent être utilisés uniquement en association avec les bronchodilatateurs à partir du stade III de la BPCO. La prise en charge de la BPCO doit être globale en tenant compte des différentes comorbidités.

Des progrès importants sont encore à attendre pour voir la commercialisation de nouveaux médicaments ciblant spécifiquement les mécanismes inflammatoires.

XIV. Référence :

Définition

- ❖ Pierre-Régis Burgel, Des définitions aux phénotypes de BPCO, La Presse Médicale, Volume 43, Issue 12, Part 1, 2014, Pages 1337-1343, ISSN 0755-4982, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.09.004>
- ❖ Définitions, classification, mortalité et facteurs pronostiques Traitement pharmacologique incluant le sevrage tabagique Réhabilitation du malade atteint de BPCO Fiches de synthèse Promoteur : SPLF, Revue des Maladies Respiratoires, Volume 27, Supplement 1, 2010, Pages S73-S76, ISSN 0761-8425, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(10\)70006-1](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(10)70006-1)
- ❖ Revue des Maladies Respiratoires (2010) 27, S11-S18, Définitions, classification, facteurs pronostiques, Volume 1664, Issue 1001, 06/2010, Pages S1-S76, ISSN 0761-8425, [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425\(10\)70003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(10)70003-6)

Epidémiologie :

- ❖ Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease : Current burden and future projections. *EurRespir J* 2006;27 :397-412.)
- ❖ Han MLK ,Postma D, Mannino D et al. Gender and COPD : why it matters. *Am J RespirCrit Care Med* 2007;15:1179-84
- ❖ Lennart Nathell, MadeleneNathell, Per Malmberg and Kjell Larsson. COPD diagnosis related to different guidelines and spirometry techniques *Respiratory Research* 2007, 8:89.
- ❖ Caballero A; Torres-Duque CA; Jaramillo C; Bolívar F; Sanabria F; Osorio P; Orduz C; Guevara DP; Maldonado D.Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*.2008; 133(2):343-9.
- ❖ Peabody JW; Schau B; Lopez-Vidriero M; Vestbo J; Wade S; Iqbal A.COPD: a prevalence estimation model.*Respirology*.2005; 10(5):594-602. 181
- ❖ Viegi G; Pistelli F; Sherrill DL; Maio S; Baldacci S; CarrozziL.Definition, epidemiology and natural history of COPD.*EurRespir J*. 2007; 30(5):993-1013
- ❖ Lu M; Yao W; Zhong N; Zhou Y; Wang C; Chen P; Kang J; Huang S; Chen B; Wang C; Ni D; Wang X; Wang D; Liu S; Lu J; Shen N; Ran P. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology*.2010; 15(7):1072-8.
- ❖ Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001;119:1691-5.
- ❖ De Marco R. What evidence could validate the definition of COPD? *Thorax* 2008; 63: 756–757.
- ❖ Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Long term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax* 2008; 63: 768–774.
- ❖ Sterk PJ: N'oublions pas: les critères d'or pour la MPOC sont basées sur des post-bronchodilatateur FEV 1 .*EurRespir J* 2004, 24 : 332-333
- ❖ A Johannessen, E R Omenaas, P S Bakke, A Gulsvik1.Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study *Thorax* 2005;60:842-847
- ❖ T. R. J. Schermer, I. J. M. Smeele, B. P. A. Thoonen , A. E. M. Lucas, J. G. Grootens, T. J. van Boxem, Y. F. Heijdra and C. van Weel.Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care.*ERJ* October 1, 2008 vol. 32 no. 4 945-952.
- ❖ W. M. Vollmer, P. Gíslason, P. Burney, P. L. Enright, A. Gulsvik, A. Kocabas and A. S. Buist .Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study *ERJ* September 1, 2009 vol. 34 no. 3 588-597.
- ❖ P.S. Bakke, E. Rönmark, T. Eagan, F. Pistelli, I. Annesi-Maesano, M. Maly, M. Meren, P. Vermeirey, J. Vestbo, G. Viegi, J. Zielinski and B. Lundbäck. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *ERJ* 1 Décembre, 2011 vol. 38 no. 6 de 1261 à 1277.

- ❖ American Thoracic Society. Guidelines as to what constitutes an adverse respiratory health effect, with special reference to epidemiologic studies on air pollution. *Am Rev Respir Dis* 1985;131: 666–688.
- ❖ Giuntini C, Viegi G. Epidemiologic determinants of COPD in some European countries. *EurRespirRev*2001; 11: 47–143. *Respir Rev* 2001; 11: 118–143.
- ❖ Pistelli F, Viegi G, Carrozzi L, et al. Usefulness of a compendium of respiratory standard questionnaires for adults (CORSQ). *EurRespir Rev* 2001; 11: 98–102.
- ❖ Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J : Série du groupe de travail ATS/ERS : « Standardisation des explorations fonctionnelles respiratoires » : Stratégies d'interprétation des explorations fonctionnelles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 17579-104.
- ❖ M. Bougrida, H. Ben Saad, M. Kheireddinne Bourahli I. Bougmiza, H. Mehdioui. Équations de référence spirométriques des Algériens âgés de 19 à 73 ans. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 577-90.
- ❖ Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):179-87.
- ❖ Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *The European respiratory journal*. 1993;6 Suppl 16:5-40.
- ❖ Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multiethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal*. 2012;40(6):1324-43.
- ❖ A. Ketfi, M. Ghernaout, M. Bougrida, H. Ben Saad. The multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI-2012) norms reflect contemporary adult's Algerian spirometry. Published: September 4, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203023>
- ❖ Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD : systematic review and meta-analysis. *EurRespir J* 2006;28:523-32.)
- ❖ Slobbe LCJ. Estimation de la prévalence des maladies à partir des données d'utilisation des médicaments à l'aide de l'algorithme Random Forest. *Eur J Santé publique*. 3 janvier 2019;10.1093 / eurpub / cky270.
- ❖ Van Haren-Willems J; Heijdra Y. Increasing evidence for gender differences in chronic obstructive pulmonary disease. *Womens Health (Lond Engl)*. 2010; 6(4):595-600 (ISSN: 1745-5065)
- ❖ Organisation mondiale de la Santé. Fardeau de la MPOC. Disponible à partir du: <http://www.who.int/respiratory/BPCO/charge/fr/index.html>
- ❖ Cote CG; Chapman KR. Diagnosis and treatment considerations for women with COPD. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(3):486-93 (ISSN: 1742-1241)
- ❖ Ucińska R; Damps-Konstańska I; Siemińska A; Jassem E. Chronic obstructive pulmonary disease in women]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012; 80(2):140-5 (ISSN: 0867-7077)
- ❖ Buist A.S., Mc Burnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study *Lancet* 2007 ; 370 : 741-750)
- ❖ Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A., Lopez M.V., Valdivia G., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study *Lancet* 2005 ; 366 : 1875-1881
- ❖ Varclay AB, COPD in women :exploring gender differences. *Curr Opin Pul* 2004;10:98-103. 80.DM Mannino, A. Sonia Buist. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet* 2007
- ❖ DM Mannino, A. Sonia Buist. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet* 2007
- ❖ Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kutznetsova O, Degryse JM. *Respiration*. 2016;91(1):43-55. doi: 10.1159/000442887. Epub 2016 Jan 5. The Prevalence of Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease by the Global Lung Initiative Equations in North-Western Russia. 183
- ❖ Soriano JB, Maier WC, Egger P and al. Recent trends in physicians diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55:789-94.
 - ❖ Roche N, Zureik M, Vergnenègre A, Huchon G, Neukirch F. Données récentes sur la prévalence de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France. *BEH thématique, La bronchopneumopathie chronique obstructive(BPCO)* 2007;27-28:245-8.
 - ❖ C. Raheison. Etat des lieux de la BPCO en France en 2005. *Rev Mal Respir* 2006;23:8S9-8S12.
 - ❖ Rodríguez-Pecci MS; de la Fuente-Aguado J; Montero-Tinnirello J; SanjurjoRivo AB; Sánchez-Conde P; Fernández-Fernández FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: differences between men and women]. *Medicina (B Aires)*.2012; 72(3):207-15 (ISSN: 0025-7680)
 - ❖ Waatevik M;Skorge TD; Omenaas E; Bakke PS; Gulsvik A; Johannessen A Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med*. 2013; 107(7):1037-45 (ISSN: 1532-3064)
 - ❖ Deveci F; Deveci SE; Türkoğlu S; Turgut T; Kirkil G; Rahman S; Açık Y; MuzMH. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Elazig, Eastern Turkey. *Eur J Intern Med*. 2011; 22(2):172-6 (ISSN: 1879-0828)
 - ❖ B Zhu, Y Wang, J Ming, W Chen, L Zhang. Disease burden of COPD in China: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1353–1364.
 - ❖ A H Mokdad , S Jaber , M I Abdel Aziz. The state of health in the Arab world, 1990—2010: an analysis of the burden of diseases, injuries, and risk factors *The Lancet*, Volume 383, Issue 9914, Pages 309 - 320, 25 January 2014
 - ❖ Al Zaabi A; Asad F; Abdou J; Al Musaabi H; Al Saiari MB; Buhussien AS; Nagelkerke N; Soriano JB. Prevalence of COPD in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Respir Med*. 2011; 105(4):566-70 (ISSN: 1532-3064)
 - ❖ Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Labadibi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Oct;19(10):1252-7. doi: 10.5588/ijtld.14.0939.
 - ❖ D Adeloye, C Basquill, A Papana, Kit yee Chan, I Rudan, H Campbell. An estimate of Prévalence of COPD in Africa : A systematic Analysis. *COPD :Journal of Obstructive Pulmonary Disease*. Volume 12, 2015- Issue 1. Pages 71-81 (Published online : 19 juin 2014).
 - ❖ Tageldin MA; Nafti S; Khan JA; Nejjari C; Beji M; Mahboub B; Obeidat NM; Uzaslan E; Sayiner A; Wali S; Rashid N; El Hasnaoui A. Distribution of COPD related symptoms in the Middle East and North Africa: results of the BREATHE study. *Respir Med*. 2012; 106 Suppl 2:S25-32 (ISSN: 1532-3064)
 - ❖ H Daldoul, M Denguezli, A Jithoo, L Gnatiuc, S Buist, P Burney, ZTabka and I Harrabi. Prevalence of COPD and Tobacco Smoking in Tunisia — Results from the BOLD Study *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013, 10(12), 7257- 7271; 184
 - ❖ Maalej M, Bouacha H, Ben Miled T, Ben Kheder A, El Gharbi T, El Gharbi B, Nacef T. bronchite chronique en Tunisie. Aspect épidémiologique. *Tunis Med*. 1986;4:457-460 [PubMed]
 - ❖ Aït-Khaled N, Enarson D, J. Bousquet. maladies respiratoires chroniques dans les pays en développement: Le fardeau et les stratégies de prévention et de gestion. *Organisation mondiale de la Santé Bull* 2001;4. (10) :971-979
 - ❖ <https://www.who.int/mediacentre/>
 - ❖ National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity & mortality: 2004 chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases,
 - ❖ Mathers C D, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease. October, 2005,
 - ❖ Unal B, Critchley J A, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101–1107
 - ❖ Mathers C D, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease. October, 2005,

- ❖ European Respiratory Society on behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The Global Impact of Respiratory Disease, Second Edition. 2017. https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
- ❖ Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235-45.
- ❖ Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 704-7.
- ❖ Biron E., Carre P., Clavez P. et al. Plan d'action BPCO 2005-2010. *Rev Mal Resp* 2006 ; 23 (3) : 8S9-8S55.
- ❖ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.
- ❖ GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386(10009): 2145-91. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310(6): 591-608.
- ❖ Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1:1645-8
- ❖ Weiss ST. Lung function and airway diseases. *Nat Genet* 2010;42:14-6
- ❖ Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693—718
- ❖ Xu F; Yin X; Shen H; Xu Y; Ware RS; Owen N. Better understanding the influence of cigarette smoking and indoor air pollution on chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in Mainland China. *Respirology*.2007; 12(6):891-7 (ISSN: 1323- 7799)
- ❖ Rubio MC; Rodríguez Hermosa JL; Alvarez-Sala Walther JL. COPD in nonsmokers]. *Arch Bronconeumol*.2010; 46 Suppl 4:16-21 (ISSN: 1579-2129).
- ❖ Whittmore AS, Perlin SA, DiCiccio Y. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong nonsmokers: results from NHANES. *Am J Public Health* 1995; 85:702-6.
- ❖ Coultas DB, Health effects of passive smoking. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998; 53:381- 7.
- ❖ Gayan-Ramirez G., Janssens W., Decramer M. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-12, 2012.
- ❖ Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979;8:201-12.
- ❖ M.S. Messadi. Les BPCO dans une région industrialisée : identification et objectifs de prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*.
- ❖ M.S.Messadi. Enquête épidémiologique sur la bronchite chronique en milieu industriel à Annaba. *Fac´med*. Volume 2, Numéro 1, Pages 33-34.
- ❖ Trupin L, Earnest G, San MR, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E et coll. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.
- ❖ Lamprecht B; Schirnhofner L; Kaiser B; Studnicka M; Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population based study. *Am J Ind Med*. 2007; 50(6):421-6 (ISSN: 0271-3586).
- ❖ Une femme pas comme les autres. <https://slideplayer.fr/slide/13134153/> (D'après Dumas.O, INSERM, ERS, Milan 2017)
- ❖ Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 787-97.
- ❖ Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.

- ❖ Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35.
- ❖ Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645-51. Levesque B, Allaire S, Gauvin D, et al. Wood-burning appliances and indoor air quality. *Sci Total Environ* 2001 ; 281 : 47-62.
- ❖ Le Faou AL, Scemama O. Épidémiologie du tabagisme. *Rev Mal Respir* 2005. 22 : 8S27-32.
- ❖ Viegi G, Simoni M, Scognamiglio, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tub Lung Dis* 2004 ; 8 : 1-15.
- ❖ Siddharthan, Grigsby, Goodman, et al. COPD and Household Air Pollution)) Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 197 Number 5 | March 1 2018
- ❖ Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, Zhang WS, Thomas GN, Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China : the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007 ;370 :751-7.
- ❖ Svanes, Bertelsen, Lygre, et al.: Long-term Respiratory Health Effects of Cleaning. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 197, Iss 9, pp 1157–1163, May 1, 2018 [88]
- ❖ Bonjour S, Adair-Rohani H, Wolf J, Bruce NG, Mehta S, Pruss-Ustun A, et al. Solid fuel use for household cooking: country and regional estimates for 1980-2010. *Environ Health Perspect* 2013;121:784–790.
- ❖ Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374 :733-743.
- ❖ Chapman RS, He X, Blair AE, Lan O. Improvement in household stoves and risk of COPD in Xuanwei, China : retrospective cohort study. *BMJ* 2005 published on line (doi :10.1136/bmj.38628.676088.55).
- ❖ Kirk R. Smith, Sumi Mehta and Mirjam Maeusezahl-Feuz. Indoor air pollution from household use of solid fuels (chapter 18). *Comparative Quantification of Health Risks*
- ❖ M Shupler, W Godwin, J Frostad, P Gustafson, RE. Arku, M Brauer. Global estimation of exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) from household air pollution *Environment International* 120 (2018) 354–363
- ❖ Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2011;66(3):232-239.
- ❖ Andrew J Ghio, Joleen M Soukup, Martin Case, Lisa A Dailey, Judy Richards, Jon Berntsen, Robert B Devlin, Susan Stone AR. Exposure to wood smoke particles produces inflammation in healthy volunteers. *Occup Env Med*. 2012;69(3):170–5.
- ❖ Kavouras. M. c CG. Réponse inflammatoire, symptômes respiratoires et dégradation de la fonction respiratoire suite à l'exposition à la combustion de biomasse. *Une perspective globale. Milieux*. 2012;23–6. 187
- ❖ Karakatsani A; Andreadaki S; Katsouyanni K; Dimitroulis I; Trichopoulos D; Benetou V; Trichopoulou A. Air pollution in relation to manifestations of chronic pulmonary disease: a nested case-control study in Athens, Greece. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18(1):45-53 (ISSN: 0393-2990).
- ❖ Nejari C, Filleul L, Zidouni N, et al. Air pollution: a new respiratory risk for southern cities *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 223-231.
- ❖ Schikowski, D Sugiri, U Ranft, U Gehring, J Heinrich, H-E Wichmann and U Krämer. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. (*Respiratory research*): <http://respiratoryresearch.com/content/6/1/152>

- ❖ Y. Laïd, M. Atek, R. Oudjehane, L. Filleul, L. Baough, N. Zidouni, M. Boughedaoui, J-F. Tessier. Impact sanitaire de la pollution de l'air par les PM10 dans une ville du sud : le cas d'Alger. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(12): 1406-1411 © he Union
- ❖ Y.M.Allain, N.Roche, G.Huchon. Pollution atmosphérique, facteur de risque de BPCO. *Rev Mal Resp.*(2010)27,349-363.
- ❖ Andrea S. Gershon, Thomas E. Dolmage, Anne Stephenson, and Beth Jackson, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and SocioEconomic Status: a Systematic Review. *COPD*, 9:216–226, 2012, Vol. 9; 3: 216-226.
- ❖ Kanervisto M; Vasankari T; Laitinen T; Heliövaara M; Jousilahti P; Saarelainen S Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases.*Respir Med*. 2011; 105(8):1140-6 (ISSN: 1532-3064)
- ❖ Caballero A; Torres-Duque CA; Jaramillo C; Bolívar F; Sanabria F; Osorio P; Orduz C; Guevara DP; Maldonado D.Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*.2008; 133(2):343-9.
- ❖ Siddharthan, Grigsby, Goodman, et al. COPD and Household Air Pollution))Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 197 Number 5 | March 1 2018
- ❖ Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev*. 2001;23(2):268-87.
- ❖ Tabak C; Smit HA; Heederik D; Ocké MC; KromhoutD.Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study).*ClinExp Allergy*.2001; 31(5):747-55 (ISSN: 0954-7894)
- ❖ Ng TP; Niti M; Yap KB; Tan WCCurcumins-rich curry diet and pulmonary function in Asian older adults. *PLoS One*.2012; 7(12):e51753 (ISSN: 1932- 6203).
- ❖ Yazdanpanah L, Paknahad Z, Moosavi AJ, Maracy MR, Zaker MM.The relationship between different diet quality indices and severity of airflow obstruction among COPD patients. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 May 31;30:380. eCollection 2016. *Med J Islam Repub Iran*. 2016 31 mai: 30: 380. eCollection 2016.
- ❖ Van Haren-Willems J; HeijdraY.Increasing evidence for gender differences in chronic obstructive pulmonary disease.*Womens Health (LondEngl)*.2010; 6(4):595-600 (ISSN: 1745-5065)
- ❖ Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R., Muino A., Lopez M.V., Valdivia G., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study *Lancet* 2005 ; 366 : 1875-1881
- ❖ Emmanouil Dermitzakis, Louis-Jeantet Faculté de médecine, Université de Genève (UNIGE) Genome Research.
- ❖ Senn O; Russi EW; Schindler C; Imboden M; von Eckardstein A; Brändli O; Zemp E; Ackermann-Liebrich U; Berger W; Rochat T; Luisetti M; ProbstHensch NM Circulating alpha1-antitrypsin in the general population: determinants and association with lung function.*Respir Res*.2008; 9:35 (ISSN: 1465-993X).
- ❖ Global Strategy for the Diagnosis and Management and Prevention of COPD.Global Initiative for Chronic Lung Disease. 2019 www.goldcopd.org
- ❖ Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burdenof COPD : systematic review and meta-analysis. *EurRespir J* 2006;28:523-32.)
- ❖ Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function : findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta- analysis. *Thorax* 2005;60:851-8.
- ❖ Johannessen A; Bakke PS; Hardie JA; Eagan TM.Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults.*Respirology*.2012; 17(3):499-505 (ISSN: 1440-1843).
- ❖ Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.

- ❖ Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, PostmaDS : Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58 : 322-7.
- ❖ Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD : The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 663-9.
- ❖ Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et coll. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 : 1001-8.
- ❖ Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(2Pt1):301-10
- ❖ Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6Pt1):1802-11
- ❖ Afzal S. et al. 25(OH) D plasmatique, fonction pulmonaire et risque de BPCO. *Thorax* 2014.69;1 :24 31. <http://thorax.bmj.com/content/69/1/24.abstract>.
- ❖ Ito I, Nagai S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Tsukino M, et al. Risk and severity of COPD is associated with the group-specific component of serum globulin 1F allele. *Chest* 2004;125:63-70.
- ❖ Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buyschaert I, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65:215-20.
- ❖ Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3Pt1):957-61

Physiopathologie :

- ❖ Huchon G. Définitions et classifications des BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-10-2009.
- ❖ Gayan-Ramirez G., Janssens W., Decramer M. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-12, 2012.
- ❖ Raheison C., Girodet P-O. Facteurs étiologiques et épidémiologiques de BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A11, 2009
- ❖ Launois-Rollinat S. Physiologie du système respiratoire. Chapitre 2 : Anatomie fonctionnelle de l'appareil respiratoire. (En ligne).
- ❖ umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0708/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine/LAUNOIS_ROLLINAT_PO2/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine_PO2.pdf
- ❖ Aubier M., Marthan R., Berger P. et al. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'expert. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. *Revue Maladies Respiratoires* 2010 ; 27 : 1254-1256.
- ❖ Bonnaud G. Asthme et BPCO : différences physiopathologiques 2012. (En ligne). Disponible sur
 - www.pneumocourlancy.fr/documents/presentation_asthme_BPCO.pdf. (Consulté le 29 janvier 2021)

Diagnostic :

- ❖ Haute autorité de santé. Guide du parcours de soins dans la BPCO. 2012.
- ❖ Escamilla R. Confirmation du diagnostic, évaluation de la sévérité, bilan des comorbidités. Le concours médical mai 2013 ; 135(5) : 361-364.
- ❖ Cuvelier A., Benhamou D., Lamia B., Muir J-F. Exacerbation de la BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Pneumologie, 6-030-A-30, 2010.
- ❖ Le moniteur des pharmacies. La BPCO. Cahier II formation 2010 ; 2849, p.6- 14

.GOLD 2017

- ❖ Roche N., Zurcick M., Vergnenègre A., Huchon G., Neukinch F. Données récentes sur la prévalence de la BPCO en France BEH thématique 27-28 juillet 2007.
- ❖ Weitzenblum E., Canuet E., Kessler R., Chaouat A. Exploration fonctionnelles respiratoires dans la BPCO. Presse Médicale (Elsevier Masson SAS) 2009 ; 38 : 421-
- ❖ Simlowski T., Muir J-F., Derenne J-P. La BPCO. Formation. Edition John Libbey Eurotest 2004.
- ❖ Brunet E. Un spiromètre électronique miniature est-il un outil utile pour le dépistage de la BPCO chez les fumeurs en médecine générale ? Thèse de docteur en médecine. Paris : Université Paris XI, 2010, 83 p.
- ❖ Roche N. BPCO première partie. La Revue du Praticien Médecine générale 2007 ; 772/773 (21)
- ❖ Gayan-Ramirez G., Janssens W., Decramer M. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-12, 2012.
- ❖ Roche N., Pr Cuvelier., Pr Diot. La BPCO. Juillet 2010. (en ligne). Disponible sur www.fascicules.fr/data/consulter/pneumologie-polycopie-pdf.
- ❖ GOLD 2019

Classification :

- ❖ Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. BMC Pulm Med 2011; 11: 42.
- ❖ Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. **Lancet Respir Med** 2013; 1(1): 43-50.
- ❖ Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. Eur Respir J 2013; 42(3): 647-54.
- ❖ Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). BMJ 1960; 2: 1662.
- ❖ Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54(7): 581-6.
- ❖ Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34(3): 648-54.
- ❖ Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. Chest 2016; 149(2): 413-25.
- ❖ Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2020

Histoire naturelle de la maladie :

- ❖ D. Dusser, Ph. Devillier, N. Roche, J. Chapron-Fouché, M. Decramer, G. Huchon, Histoire naturelle de la maladie : rationnel pour une prise en charge précoce de la BPCO, Revue des Maladies Respiratoires, Volume 25, Issue 9, Supplement 1, 2008, Pages 3-5, ISSN 0761-8425, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)59001-2](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)59001-2).
- ❖ Pr. Dusser, J. Chapron-Fouché, Stratégies thérapeutiques : impact sur l'histoire naturelle de la BPCO. Les traitements médicamenteux, Revue des Maladies Respiratoires, Volume 25, Issue 9, Supplement 1, 2008, Pages 45-51, ISSN 0761-8425, [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)59010-3](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)59010-3).

Maladie systémique et comorbidités :

- ❖ Muir J-F., Veale D., Couillard A. Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique. Revue Pneumologie Clinique 2011 ; 67 : 143-153.

- ❖ Fitting J-W., Coronado M. Effets extra-pulmonaire de la BPCO. Revue Médicale Suisse 2005 ; 3041 (En ligne). Disponible sur : revue.mdhyg.ch/article.php3?sid=30747.
- ❖ Winnot G. L'anxiété et la dépression associées à la BPCO : Une revue de question. Revue Maladies Respiratoires 2011 ; 28, 6 : 739-748.

Prise en charge thérapeutique de la BPCO stable :

- ❖ Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD - 2006 Update. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:132-55.
- ❖ Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. Rev Mal Respir 2003;20:294-329.
- ❖ Mahler DA. How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD? Chest 2000;117(suppl2):54S-57S.
- ❖ Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care 2003;48:1204-13.
- ❖ Detournay B, Pribil C, Fournier M, Housset B, Huchon G, Huas D, et al. The SCOPE study: health-care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. Value Health 2004; 7:168-74.
- ❖ Piperno D, Huchon G, Pribil C, Boucot I, Similowski T. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey. Respir Med 2003;97(supplC):S33-S42.
- ❖ Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498-504.
- ❖ Biron E, Carre P, Chanez P, Crestani B, Cretin C, Dautzenberg B, et al. Plan d'action BPCO 2005-2010. Rev Mal Respir 2006;23(suppl3): 8S9-8S55.
- ❖ Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1530-5.
- ❖ O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? Chest 2000;117(suppl2):42S-47S.
- ❖ Mador MJ, Bozkanat E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2001;2:216-24.
- ❖ Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. Eur Respir J 2006;28:1245-57.
- ❖ Mahler DA, Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992;145:467-70.
- ❖ Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Lofdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. Chest 2006; 130:133-42.
- ❖ Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000;117(5suppl2):398S-401S.
- ❖ Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. Am J Med 2006;119:21-31.
- ❖ Jones PW, Kaplan RM. Methodological issues in evaluating measures of health as outcomes for COPD. Eur Respir J 2003;41:13s-18s [suppl].
- ❖ Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2001;56:880-7.
- ❖ Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic for pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981;1:681-6.
- ❖ Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. Ann Intern Med 1980;93:391-8.

- ❖ Ong KC, Chong WF, Earnest A. Comparison of different exercise tests in assessing outcomes of pulmonary rehabilitation. *Respir Care* 2004; 49:1498-503.
- ❖ ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1117.
- ❖ O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1557-65.
- ❖ O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
- ❖ Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367-70.
- ❖ <https://www.pharma-gdd.com/fr/invacare-concentrateur-oxygene-platinum-9>
- ❖ <https://healthcare.carbagas.ch/fr/oxygene-medical-liquefie-recipientes-mobiles>
- ❖ <https://splf.fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-splf-prise-en-charge-de-la-bpco-2/>
- ❖ https://drive.google.com/file/d/129NReSru_dy8wf_FMnQlc45CAv1ayefS/view?fbclid=IwAR3xDOmio1u7578DwCbqs_Tot8IYUoOD_faRIR1vQfmBrtpthKXFUwwT-6k

REFERENCES : EXACERBATION BPCO

- ❖ [Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
- ❖ Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- ❖ Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60: 925-31.
- ❖ Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006;61:250-8.
- ❖ Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:547-55.
- ❖ Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 867-74.
- ❖ Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007;62:198-9.
- ❖ Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax* 2008;63:122-8.
- ❖ Cuvelier A. Exacerbations de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2008;25:22-31.
- ❖ Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:844-9.
- ❖ Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002;122:183-91.
- ❖ Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, Haughney J, Trudeau E, Lofdahl CG, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130:133-42.
- ❖ Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD. The PERCEIVE study. *Respir Med* 2007;101:453-60.
- ❖ Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22: 931-6.

- ❖ Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;**55**:907-12.
- ❖ Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;**135**: 975-82.
- ❖ Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;**55**:114-20.
- ❖ Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:446-52.
- ❖ Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, Perera WR, Wedzicha JA.
- ❖ Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005;**26**:846-52.
- ❖ Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**:158-64.
- ❖ Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1002-7.
- ❖ Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005;**128**:518-24.
- ❖ Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995;**274**:1852-7.
- ❖ Connors Jr. AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr. FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:959-
- ❖ McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007;**132**:1748-55.
- ❖ McGuire A, Irwin DE, Fenn P, Gray A, Anderson P, Lovering A, et al. The excess cost of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients aged 45 and older in England and Wales. *Value Health* 2001;**4**:370-5.
- ❖ Miravittles M, Mayordomo C, Artes M, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999;**93**:173-9.
- ❖ Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;**100**:115-22.
- ❖ Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1180-6.
- ❖ Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CMUK. National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;**61**:837-42.
- ❖ Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;**63**:301-5.
- ❖ Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;**118**:1278-85.
- ❖ Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;**96**:700-8.

- ❖ Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**:1114-21.
- ❖ Beckham JD, Cadena A, Lin J, Piedra PA, Glezen WP, Greenberg SB, et al. Respiratory viral infections in patients with chronic, obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2005;**50**:322-30.
- ❖ Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;**352**:1749-59.
- ❖ Beadling C, Slifka MK. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 2004;**17**:185-91.
- ❖ Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does influenza vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2003;**58**:835-
- ❖ Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:1004-8.
- ❖ Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:1316-20.
- ❖ Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:1498-505.
- ❖ Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000;**118**:193-203.
- ❖ Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**: 1090-5.
- ❖ Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;**347**:465-71.
- ❖ Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:356-61.
- ❖ Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE, Humlicek AL, Shi L, Starner TD, et al. *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:85-
- ❖ White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;**58**:680-5.
- ❖ Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;**17**:1112-9.
- ❖ Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;**118**:1557-65.
- ❖ Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;**117**:1638-45.
- ❖ Gessner C, Scheibe R, Wotzel M, Hammerschmidt S, Kuhn H, Engelmann L, et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;**99**:1229-40.
- ❖ Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J* 2005;**26**:1009-15.
- ❖ Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1239-45.

- ❖ Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;**52**:565-8.
- ❖ Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;**351**:2599-610.
- ❖ Muller B, Tamm M. Biomarkers in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: among the blind, the one-eyed is king. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:848-9.
- ❖ Sin DD, Man SF. Biomarkers in COPD: are we there yet? *Chest* 2008; **133**:1296-8.
- ❖ Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; **131**:1058-6
- ❖ Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, et al. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2009;**34**:95-102.
- ❖ Vitacca M, Clini E, Porta R, Foglio K, Ambrosino N. Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1996;**9**:1487-93.
- ❖ Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**: 847-52.
- ❖ Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:358-64.
- ❖ Similowski T, Muir JF, Derenne JP. *La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*. Paris: John Libbey Eurotext; 2004.
- ❖ Camargo CA Jr, Tsai CL, Clark S, Kenney PA, Radeos MS. Spirometric correlates of dyspnea improvement among emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Care* 2008;**53**:892-6.
- ❖ Haughney J, Partridge MR, Vogelmeier C, Larsson T, Kessler R, Stahl E, et al. Exacerbations of COPD: quantifying the patient's perspective using discrete choice modelling. *Eur Respir J* 2005;**26**:623-9.
- ❖ Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2008;**32**:53-60.
- ❖ Llor C, Molina J, Naberan K, Cots JM, Ros F, Miravittles M. Exacerbations worsen the quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients in primary healthcare. *Int J Clin Pract* 2008; **62**:585-92.
- ❖ Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;**31**:416-
- ❖ Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; **58**:589-93.
- ❖ Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2003;**20**:S5-S68.
- ❖ Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;**59**(suppl1):1-232.
- ❖ Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;**144**:390-6.
- ❖ Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007;**62**: 121-5.
- ❖ Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;**367**:1075-9.

- ❖ Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;**133**:756-66.
- ❖ Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, Crawford AS, Gutierrez B, Benjamin EM. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2006;**144**:894-903.
- ❖ Johnson MK, Stevenson RD. Management of an acute exacerbation of COPD: are we ignoring the evidence? *Thorax* 2002;**57**(suppl2): II15-II23.
- ❖ McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4) (CD003900).
- ❖ Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidencebased guidelines. American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;**127**:335-71.
- ❖ Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of betaagonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;**125**:2309-21.
- ❖ Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Thorax* 2005;**60**:713-7.
- ❖ Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1967-76.
- ❖ Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:1510-6.
- ❖ Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004;**363**:731-3.
- ❖ Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**150**:1646-52.
- ❖ Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000;**356**:1480-5.
- ❖ Sin DD, Lacy P, York E, Man SF. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**:760-5.
- ❖ Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005;**60**:293-300.
- ❖ Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:1941-7.
- ❖ Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**354**:456-60.
- ❖ Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, 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* 2002;**165**:698-703.
- ❖ Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;**348**:2618-25.
- ❖ Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;**61**:284-9.

- ❖ Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Garnacho-Montero MC, Luque R, et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2005;**31**:157-61.
- ❖ Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;**355**:542
- ❖ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;**106**:196-204.
- ❖ Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. Texte long de la 15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Med Mal Infect* 2006;**36**:S231-SS61.
- ❖ Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;**358**:2020-
- ❖ Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al. Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;**122**:747-54.
- ❖ Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003;**138**:861-70.
- ❖ Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;**326**:185.
- ❖ Cuvelier A, Viacroze C, Benichou J, Molano LC, Hellot MF, Benhamou D, et al. Dependency on mask ventilation after acute respiratory failure in the intermediate care unit. *Eur Respir J* 2005;**26**: 289-97.
- ❖ Wouters EF. Management of severe COPD. *Lancet* 2004;**364**:883-95.
- ❖ Cuvelier A. Exacerbations de la BPCO. *Rev Mal Respir Actual* 2009; **1**:512-9.
- ❖ Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;**29**:906-13.
- ❖ Bourbeau J, Nault D. Self-management strategies in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;**28**:617-28.
- ❖ Godtfredsen NS, Vestbo J, Osler M, Prescott E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax* 2002;**57**:967-72.
- ❖ Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2) (CD002991).
- ❖ Keene ON, Calverley PM, Jones PW, Vestbo J, Anderson JA. Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* 2008;**32**:17-2.
- ❖ Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**: 775-89.
- ❖ Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2008;**31**:927-33.
- ❖ Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization
- ❖ for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**176**:162-6.
- ❖ Kardos P. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J* 2009;**33**:443-4.
- ❖ Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;**359**:1543-5
- ❖ Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, Burr ML, Campbell IA. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001;**56**:779-84.

- ❖ Seemungal TA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:1139-47.
- ❖ Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;**125**:2011-20.
- ❖ Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1618-23.
- ❖ Sutherland ER, Crapo JD, Bowler RP. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; **3**:195-202.
- ❖ Decramer M, Rutten-Van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;**365**:1552-60.
- ❖ Goldstein RS, Todd TR, Guyatt G, Keshavjee S, Dolmage TE, van Rooy S, et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;**58**:405-10.
- ❖ Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2002;**20**:38-42.
- ❖ Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003;**58**:867-71.

REFERENCES: RACINES PEDIATRIQUES DE LA BPCO

- ❖ Smith OO, Helms PJ. Genetic/environmental determinants of adult chronic obstructive pulmonary disease and possible links with childhood wheezing. *Paediatr Respir Rev* 2001;**2**:178—83.
- ❖ Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;**370**:758—64.
- ❖ Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe- Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006;**355**:1682—9.
- ❖ Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dhamarge S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;**65**:14—21.
- ❖ Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in pre- school children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**: 231—7.
- ❖ Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:1253—8.
- ❖ Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**109**: 189—94.
- ❖ Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**:921—7.
- ❖ Elliot J, Carroll N, Bosco M, McCrohan M, Robinson P. Increased airway responsiveness and decreased alveolar attachment points following in utero smoke exposure in the guinea pig. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:140—4.
- ❖ Elliot J, Vullermin P, Carroll N, James A, Robinson P. Increased airway smooth muscle in sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:313—6.
- ❖ Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:802—6.

- ❖ Bush A. COPD: a pediatric disease. *COPD* 2008;5:53—67. [13] Henderson J, Sherriff A, Farrow A, Ayres JG. Household chemicals, persistent wheezing and lung function: effect modification by atopy? *Eur Respir J* 2008;31:547—54.
- ❖ David GL, Koh WP, Lee HP, Yu MC, London SJ. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and chronic respiratory symptoms in non-smoking adults: the Singapore Chinese health study. *Thorax* 2005;60:1052—8.
- ❖ Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004;59:295—302.
- ❖ Marossy AE, Strachan DP, Rudnicka AR, Anderson HR. Childhood chest illness and the rate of decline of adult lung function between ages 35 and 45 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:355—9.
- ❖ Ekici M, Ekici A, Akin A, Altinkaya V, Bulcun E. Chronic airway diseases in adult life and childhood infections. *Respiration* 2008;75:55—9.
- ❖ De Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120—5.
- ❖ Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood: a distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest* 2003;124:18—24.
- ❖ Sikkil MB, Quint JK, Mallia P, Wedzicha JA, Johnston SL. Respiratory syncytial virus persistence in chronic obstructive pulmonary disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27: S63—70. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:177—84.
- ❖ Hogg JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S71—75.
- ❖ Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421—31.
- ❖ Delacourt C. Dysplasie bronchopulmonaire. In: De Blic J, Delacourt C, editors. *Pneumologie pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2009. p. 234—47.
- ❖ Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M. Respiratory symptoms in children of low birth weight. *Arch Dis Child* 1989;64:1294—304.
- ❖ Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG. Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors. *Thorax* 2003;58: 1061—5.
- ❖ Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* 1993;306:817—20.
- ❖ DeMeo DL, Carey VJ, Chapman HA, Reilly JJ, Ginns LC, Speizer FE, et al. Familial aggregation of FEF(25—75) and FEF(25—75)/FVC in families with severe, early onset COPD. *Thorax* 2004;59:396—400.
- ❖ Seifart C, Plagens A. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2: 541—50.
- ❖ Shi W, Bellusci S, Warburton D. Lung development and adult lung diseases. *Chest* 2007;132:651—6.
- ❖ He JQ, Foreman MG, Shumansky K, Zhang X, Akhbar L, Sin DD, et al. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD. *Thorax* 2009;64:698—704.
- ❖ Burgel PR, de Blic J, Chanez P, Delacourt C, Devillier P, Didier A. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009;18:90—5.