



**HAL**  
open science

# État des lieux de la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable et en vraie vie

Amandine Chaussende

► **To cite this version:**

Amandine Chaussende. État des lieux de la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive en état stable et en vraie vie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01246264

**HAL Id: dumas-01246264**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01246264>**

Submitted on 18 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
Collège Sciences de la Santé

Année : 2015

N°3168

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Spécialité : Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement le 26/10 2015 à Bordeaux

Par

**CHAUSSENDE Amandine**

Née le 04/11/1986 à Saint-Priest-en-Jarez

**ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DE LA  
BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE  
EN ETAT STABLE ET EN VRAIE VIE.**

Directeur de thèse

**Madame le Professeur Chantal RAHERISON**

**Jury**

Monsieur le Professeur Manuel TUNON DE LARA	Président
Monsieur le Docteur Pierre-Olivier GIRODET	Rapporteur
Monsieur le Professeur Jacques JOUGON	Juge
Madame le Docteur Hélène JUNGSMANN	Juge

## REMERCIEMENTS

### **A ma Directrice de Thèse, madame le Professeur Chantal RAHERISON,**

Professeur des universités, Service des maladies respiratoires, CHU de Bordeaux, coordonnatrice de DES de pneumologie.

Merci madame de m'avoir donné ce sujet de thèse et d'avoir accepté de m'encadrer dans ce travail. Merci pour la pertinence de vos remarques et pour la justesse de vos corrections qui sont pour moi un exemple de rigueur. Merci pour votre disponibilité tout au long de ce travail. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Merci pour votre accueil dans le service il y a déjà quatre ans, pour votre encadrement tout au long de mon internat et pour la qualité de notre formation.

Merci pour votre écoute et vos conseils lors de mes doutes sur mon post-internat. Ces quatre années à Bordeaux, au sein de votre équipe m'ont permis d'apprendre tellement sur la pneumologie. Mais comme vous me l'avez si bien dit, dans la vie, le bonheur passe par un épanouissement professionnel mais aussi personnel et c'est avec un pincement au cœur que j'ai fait le choix de retourner auprès de mes proches qui sont si importants à mes yeux. Mais j'espère que malgré la distance, nous aurons l'occasion de nous rencontrer à nouveau.

### **A mon rapporteur de thèse, monsieur le Docteur Pierre-Olivier GIRODET,**

Maître de conférences des universités, praticien hospitalier, service de pharmacologie médicale, CHU Bordeaux.

Merci d'avoir accepté de relire ce travail, veuillez recevoir mes sentiments les meilleurs.

### **A madame le Docteur Hélène JUNGSMANN, membre du jury**

Praticien hospitalier, Service des maladies respiratoires, CHU de Bordeaux,

Merci Hélène d'avoir accepté de juger ce travail. Tu m'as beaucoup appris pendant mon internat et travailler à tes côtés est un vrai plaisir. Tu es toujours disponible et prête à aider même quand tu es très sollicitée. Merci de m'avoir soutenue dans des moments plus difficiles. Merci pour ta bonne humeur perpétuelle et pour ta gentillesse. J'espère sincèrement que nous aurons l'occasion de nous revoir.

### **A notre Président du Jury, monsieur le Professeur Manuel TUNON-DE-LARA,**

Professeur des universités, chef de service du Service des maladies respiratoires, CHU de Bordeaux,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de présider ce jury, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**A monsieur le Professeur Jacques JOUGON, membre du jury**

Professeur des universités, Service de Chirurgie thoracique, CHU de Bordeaux,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

**A toute l'équipe PALOMB, Emilie Berteaud (attaché de recherche clinique à l'ISPED) et El Hassane OUAALAYA (statisticien à l'ISPED),** merci pour votre contribution dans ce travail et pour votre disponibilité.

**A ma famille,**

Papa, maman, merci de m'avoir offert la possibilité de réaliser ces longues études et de pouvoir accéder aujourd'hui, grâce à vous, à un métier que j'aime tant. Sans votre soutien et sans votre amour, je n'aurais jamais pu accomplir tout cela ! Je suis tellement fière d'avoir des parents comme vous. Vous êtes mon modèle de réussite, vous avez su nous rendre heureux avec Alex, nous faire découvrir tellement de belles choses et nous apprendre les valeurs de la vie. Maman, ma confidente, tu sais toujours trouver les mots qu'il faut pour me rassurer et me reconforter quand j'en ai besoin. J'espère tellement pouvoir vous rendre moi aussi tout l'amour que vous m'apportez chaque jour.

**A mon « chéri d'amour »,** je suis tellement heureuse de partager mon quotidien à tes côtés. Merci de m'avoir soutenue et supporté pendant cette année de thèse où je n'étais pas toujours très présente. Merci d'avoir toujours tout fait pour améliorer mon quotidien. Merci de m'aimer autant pour accepter tous ces sacrifices. Nous avons encore tellement de belles choses à vivre ensemble. Je t'aime très fort.

**A mon frère, mon petit Alex,** merci pour ta gaîté et ta joie de vivre, pour ta facilité à toujours tout relativiser ! Tu es vraiment mon frère préféré et je t'aime très fort !! J'espère que notre complicité sera toujours aussi forte. Je suis très fière du grand homme que tu es devenu.

**A Héloïse,** une belle-sœur comme on en rêve, la douceur incarnée ! Merci pour ton soutien.

**A mes grands-mères,** Mamie « gâteaux », tu as souvent dit que tu avais beaucoup de chance de pouvoir profiter autant de tes petits-enfants, mais en réalité, c'est nous qui avons beaucoup de chance de t'avoir. Tu es tellement généreuse, merci !

Mamie Jacqueline, nos repas du mercredi avec Alex, Raph, Marie et Tom, où il fallait toujours tout finir, me manquent...

**A mes grands-pères,** Papi Dédé et papi Francis, hélas, vous êtes partis beaucoup trop vite et trop jeunes, mais mes souvenirs avec vous ne fanent pas et aujourd'hui, même si vous n'êtes plus là, je pense très fort à vous.

**A Bruno, Véro, Natacha,** merci pour votre soutien, merci d'avoir pris régulièrement de mes nouvelles alors que pour vous aussi cette année n'a pas été des plus faciles !

**A Serge, Christine, Raphaël, Marie et Tom,** merci pour votre soutien.

**A ma belle-famille,** merci de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait au sein de votre famille et merci de votre soutien. Violaine, Sébastien, Gaël et Juliette, vous formez une très belle famille !

**A tous les copains de Saint-Just,** déjà quinze ans d'amitiés ! C'est rare d'avoir des amis aussi proches avec qui on a partagé autant de belles choses et ce n'est que le début ! Alice, on a partagé tellement de choses, les mêmes études, la même passion pour le ski, les voyages... J'ai hâte que l'on puisse à nouveau profiter de ces bons moments !!

**Aux copains Bordelais,** merci de m'avoir accueilli comme vous l'avez fait, de m'avoir fait découvrir cette si belle région, les journées à la plage, les visites de la Dordogne, les soirées du jeudi soir, les repas de Noël tous ensemble... J'espère que nous continuerons à partager des beaux moments comme ça malgré la distance et que vous viendrez découvrir vous aussi le Haut-Forez, avec son accent Stéphanois et son Patois...

**A Diane, Julien et Baptiste,** notre amitié est une véritable évidence ! Vous occupez une très grande place dans mon cœur, et j'espère vous voir revenir très vite du côté de Lyon.

**A mes co-internes,** malgré le travail, on a passé de très moments entre les pauses café et les fous rires que je n'oublierai jamais ! Ça fait du bien d'être aussi bien entouré et de travailler dans la bonne humeur.

**A mes séniors,** merci de m'avoir enseigné ce si beau métier au fil de mes stages. Merci de votre patience et de votre indulgence.

**Aux infirmières et aides-soignantes,** merci d'être si disponibles pour les patients, sans vous notre métier n'aurait aucun sens. Merci de prendre autant soin de vos internes avec vos bons gâteaux !

**Au Professeur Jean-Michel VERGNON,**

**Professeur des universités, chef de service du service de pneumologie de Saint-Etienne,**

Merci monsieur de m'avoir fait découvrir cette merveilleuse spécialité qu'est la pneumologie lors de mon externat. Merci, de m'avoir accueilli dans votre service lors de mon internat, de m'avoir donné mon sujet de mémoire et de m'avoir encadré dans ce travail. Merci de m'avoir aidé pour mon retour sur la région Stéphanoise et de m'avoir présenté l'équipe Roannaise. Je suis très reconnaissante de votre soutien et de votre gentillesse.

## TABLE DES MATIERES

<b>ABBREVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....</b>	<b>10</b>
<b>I) INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
1) Définitions et généralités.....	13
2) Epidémiologie .....	17
a) Prévalence.....	17
b) Evaluation médico-économique .....	22
3) Etiologies de la BPCO.....	24
4) Classification GOLD, évaluation de la sévérité de la BPCO .....	28
5) Comorbidités dans la BPCO .....	30
6) Phénotypes dans la BPCO.....	30
7) Physiopathologie .....	33
8) Prise en charge de la BPCO .....	36
a) Sevrage Tabagique .....	37
b) Vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique .....	40
c) Réhabilitation respiratoire .....	41
d) Traitement médicamenteux .....	42
9) Les cohortes existantes en France .....	44
a) Cohorte EXACO.....	44
b) Cohorte initiatives BPCO .....	45
c) Cohorte COLIBRI .....	45
10) Les cohortes étrangères .....	46
<b>II) LA COHORTE PALOMB.....</b>	<b>48</b>
<b>III) OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>51</b>
<b>IV) MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>53</b>
1) Variables étudiées .....	54
a) Données démographiques.....	54
b) Données cliniques.....	54

c)	Option thérapeutiques chez le Patient BPCO en période stable .....	55
2)	Analyses statistiques .....	57
a)	Analyse descriptive.....	57
b)	Comparaison par stade de sévérité .....	57
<b>V)</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>59</b>
1)	Description de la population : .....	59
a)	Présentation clinique : .....	63
b)	Comorbidités .....	67
c)	Prise en charge des patients BPCO.....	68
•	Sevrage tabagique .....	68
•	Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique .....	70
•	Réhabilitation respiratoire .....	70
•	Traitement médicamenteux .....	70
2)	Analyse des patients BPCO selon leur stade de sévérité .....	76
a)	Stade léger .....	76
•	Sevrage tabagique .....	76
•	Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique .....	76
•	Réhabilitation respiratoire .....	76
•	Traitement médicamenteux .....	77
b)	Stade modéré .....	77
•	Sevrage tabagique .....	77
•	Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique .....	77
•	Réhabilitation respiratoire .....	78
•	Traitement médicamenteux .....	78
c)	Stade sévère .....	79
•	Sevrage tabagique .....	79
•	Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique .....	79
•	Réhabilitation respiratoire .....	79
•	Traitement médicamenteux .....	80
d)	Stade très sévère .....	80
•	Sevrage tabagique .....	80
•	Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique .....	81
•	Réhabilitation respiratoire .....	81

•	Traitement médicamenteux .....	81
e)	Associations fixes selon les symptômes respiratoires et les exacerbations .....	82
<b>VI)</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>84</b>
<b>VII)</b>	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>100</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>103</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>108</b>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

## ABBREVIATIONS

AAT : alpha-1 antitrypsine

BCDA : Bronchodilatateur de courte durée d'action

BLDA : Bronchodilatateur de longue durée d'action

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CVF : Capacité Vitale Forcée

DEP : Débit expiratoire de pointe

DDB : dilatations de bronches

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporel

InVs : Institut de Veille Sanitaire

LABA :  $\beta_2$  agoniste de longue durée d'action

LAMA : anti-muscarinique de longue durée d'action

mMRC : Échelle modifiée du Medical Research Council

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SAS : Syndrome d'apnées du sommeil

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

TVO : Trouble ventilatoire obstructif

VEMS : Volume Expiré Maximal Seconde

## LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES :

**Figure 1 :** Fréquence et sévérité des exacerbations de BPCO selon les stades de sévérité de la BPCO.

**Figure 2 :** Prévalence de la BPCO selon le stade de sévérité et selon le sexe.

**Figure 3 :** Variations de la mortalité liée à la BPCO par rapport au taux national selon les régions de France.

**Figure 4 :** Variation des taux de décès chez les hommes et les femmes fumeurs, en fonction de l'âge sur 3 périodes différentes.

**Figure 5 :** Répartition des coûts directs selon le motif des coûts et le stade de sévérité de la BPCO.

**Figure 6 :** Impact des facteurs de risque dans l'apparition de la BPCO, en fonction de l'âge.

**Figure 7 :** Obstruction des petites voies respiratoires observées dans la BPCO.

**Figure 8 :** Histoire naturelle de l'obstruction chronique de voies aériennes. Courbe de Fletcher.

**Figure 9 :** Régression du déclin du VEMS avec le sevrage.

**Figure 10 :** Répartition de la population en fonction du stade de sévérité.

**Figure 11 :** Dyspnée en fonction du stade de sévérité de la BPCO.

**Figure 12 :** Toux et expectorations en fonction du stade de sévérité.

**Figure 13 :** Nombre d'exacerbations par an selon le stade de sévérité.

**Figure 14:** Traitement non médicamenteux en fonction du stade de sévérité.

**Tableau 1 :** Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité

**Tableau 2 :** Caractéristiques des 4 phénotypes de BPCO identifiés dans la cohorte Initiatives BPCO.

**Tableau 3 :** Traitement en fonction du stade de sévérité de la BPCO.

**Tableau 4 :** Caractéristiques cliniques et démographiques de la population totale.

**Tableau 5 :** Caractéristiques du tabagisme en fonction du stade de sévérité.

**Tableau 6 :** Répartition des motifs de consultation des patients.

**Tableau 7 :** répartition des comorbidités selon le stade de sévérité.

**Tableau 8 :** Aide au sevrage tabagique selon le conseil minimal.

**Tableau 9 :** Traitement en cours avant la consultation avec le pneumologue et traitement prescrit par le pneumologue en fonction du stade de sévérité de la BPCO.

**Tableau 10 :** Traitement prescrit par le pneumologue en fonction du traitement au moment de la consultation.

**Tableau 11** : Traitement BD CDA selon le stade de sévérité.

**Tableau 12** : Traitement BD CDA selon le stade de sévérité.

**Tableau 13** : Traitement corticoïdes selon le stade de sévérité.

**Tableau 14** : Associations fixes (Budésonide-Formotérol) selon le nombre d'exacerbations par an.

**Tableau 15** : Fréquence des associations fixes en fonction des symptômes respiratoires.

# **I. INTRODUCTION**

## I) INTRODUCTION

### 1) Définitions et généralités

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) se définit comme une maladie chronique et lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. [1]

Les professionnels de santé doivent penser à la BPCO y compris chez l'adulte jeune et poser la question des facteurs de risque :

- au premier rang desquels figure le tabagisme et notamment :

- chez l'homme, plus de 20 paquets/années,

- chez la femme, plus de 15 paquets/années,

- associé ou non à l'inhalation de cannabis,

- incluant le tabagisme passif.

- mais également une exposition professionnelle ou domestique à des toxiques ou des irritants : silice, poussières de charbon, poussières végétales et de moisissures (nécessité de demander l'avis du médecin du travail en cas de doute) [2].

La définition est internationale et fondée sur celle des sociétés savantes de pneumologie des Etats-Unis, du Canada, de Grande-Bretagne et de France [1, 3, 4].

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif par une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure des débits et des volumes

(spirométrie) : rapport VEMS/CVF < 70 % après administration d'un bronchodilatateur (VEMS : volume expiré en une seconde et CVF : capacité vitale forcée).

La réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires doit répondre aux critères de qualité d'exécution recommandés.

Les manifestations cliniques sont variables. Le début peut être insidieux avec apparition d'une toux et d'expectorations, symptômes souvent banalisés et attribués à la « bronchite chronique » du fumeur par les patients eux-mêmes. Chez les patients emphysémateux, on observera plutôt une dyspnée isolée. Enfin, dans un nombre de cas non négligeable, le diagnostic de BPCO peut être porté à l'occasion d'une exacerbation aiguë dite inaugurale de la maladie. Dans l'étude de Piquet et al, un patient sur six (soit 15.9% des patients) présentait une exacerbation aiguë inaugurale [5].

L'histoire naturelle de la BPCO est émaillée d'épisodes d'aggravation de la maladie appelés exacerbations. La SPLF définit une exacerbation par une majoration des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes (en pratique, d'une durée  $\geq$  48h ou justifiant une modification thérapeutique).

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 mettre en jeu le pronostic vital, on parle alors d'exacerbation sévère ou de décompensation [1].

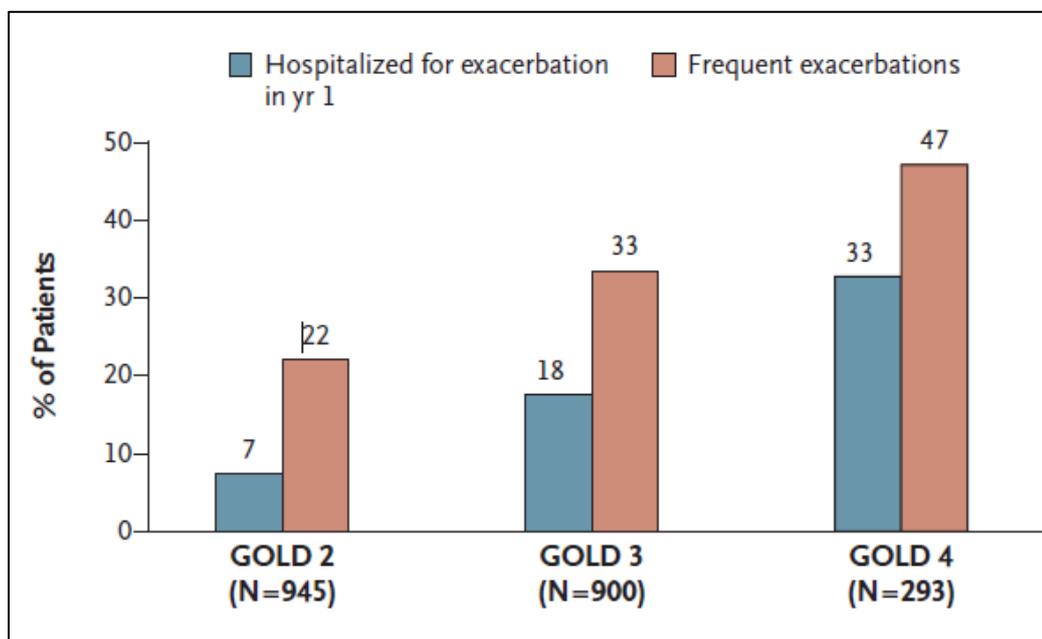
La sévérité de l'exacerbation est jugée par le recours aux soins

- légère si l'augmentation du traitement se fait avec autogestion dans l'environnement usuel par modification des doses du traitement habituel ;
- modérée si l'augmentation du traitement se fait par assistance médicale (consultations auprès du médecin traitant et/ou du pneumologue et/ou prise d'antibiothérapie/corticothérapie orale) ;
- sévère si la détérioration est majeure ou rapide et nécessite l'hospitalisation.

Les causes des exacerbations de BPCO sont multiples. Les infections respiratoires, souvent d'origine virale, représentent la cause la plus fréquemment identifiée. Les infections bactériennes sont également fréquentes (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, plus rarement *Pseudomonas aeruginosa*). Il existe d'autres causes plus rares comme la prise de médicaments déprimant les centres respiratoires (benzodiazépines par exemple), les fractures de côtes ou les tassements vertébraux. Une pneumopathie infectieuse, un pneumothorax, une embolie pulmonaire, une défaillance cardiaque gauche peuvent simuler une exacerbation de BPCO.

Les exacerbations de BPCO sont des événements clés dans l'histoire naturelle de la maladie, conduisant à une aggravation plus rapide de la fonction respiratoire [6], à une augmentation de la mortalité [7], et à une dégradation de la qualité de vie [8]. La fréquence et la sévérité des exacerbations augmentent avec le stade de sévérité (*Figure 1*). Par ailleurs, parmi les patients BPCO, il a été mis en évidence un sous-groupe de patients dits « exacerbateurs fréquents » qui présentent plus de deux exacerbations par an malgré une prise en charge thérapeutique. [9]

**Figure 1 : Fréquence et sévérité des exacerbations de BPCO selon les stades de sévérité de la BPCO [9].**



L'évolution chronique de cette pathologie peut conduire à une insuffisance respiratoire chronique.

## 2) Epidémiologie

### a) Prévalence

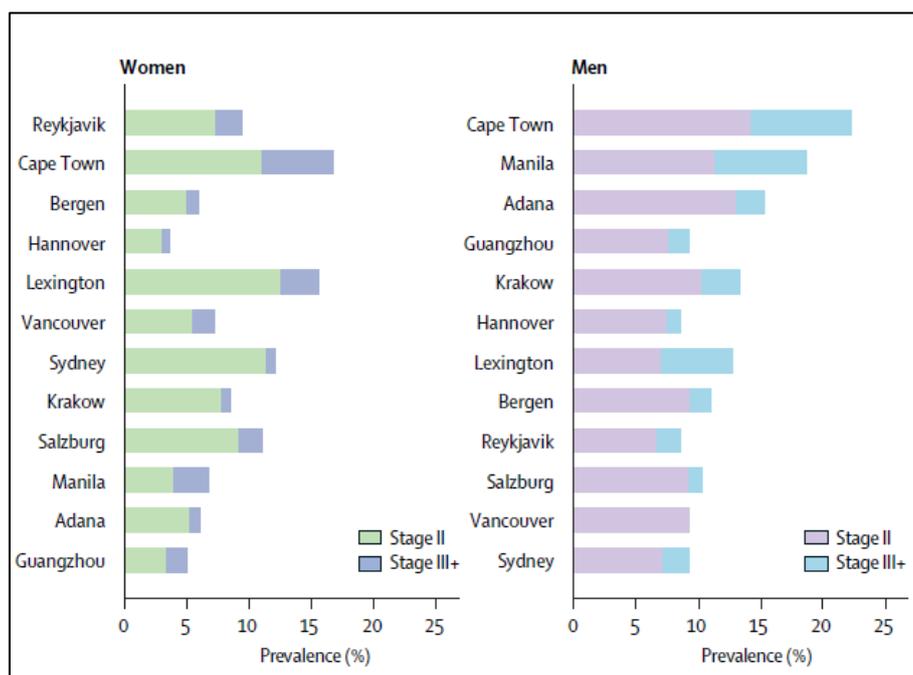
Les données épidémiologiques sur la BPCO sont peu nombreuses, particulièrement en ce qui concerne la prévalence [10].

En 2004, l'OMS estimait que 63,6 millions d'individus dans le monde présentaient une BPCO symptomatique, et qu'elle était la quatrième cause mondiale de mortalité avec environ 3 millions de décès annuels. Il existe cependant une grande hétérogénéité de la prévalence de la BPCO à travers le monde, allant de 0,2 % au Japon à 37 % aux États-Unis selon une méta-analyse des données épidémiologiques publiées [11].

De même, Buist retrouvait cette grande hétérogénéité selon les pays à travers une enquête internationale « BOLD study » (the burden of obstructive lung disease initiative). [12] Dans cette enquête, la prévalence de la BPCO dans le monde a été estimée chez les adultes âgés de 40 ans et plus, à la fois dans des pays développés et dans des pays en voie de développement, en utilisant des questionnaires standardisés associés à la mesure de la fonction respiratoire. Chaque site devait recruter 600 personnes (300 hommes et 300 femmes). Au total, 9425 patients répartis sur 12 sites différents ont été inclus. La prévalence de la BPCO dans le stade modéré était estimée à 10.1% (11.8% chez les hommes et 8.5% chez les femmes).

On observait une grande hétérogénéité de la prévalence et de la sévérité de la BPCO entre les différents sites, et au sein de chaque site, il existait une différence de prévalence entre les hommes et les femmes. (*Figure 2*)

**Figure 2 : Prévalence de la BPCO selon le stade de sévérité et selon le sexe. [12]**



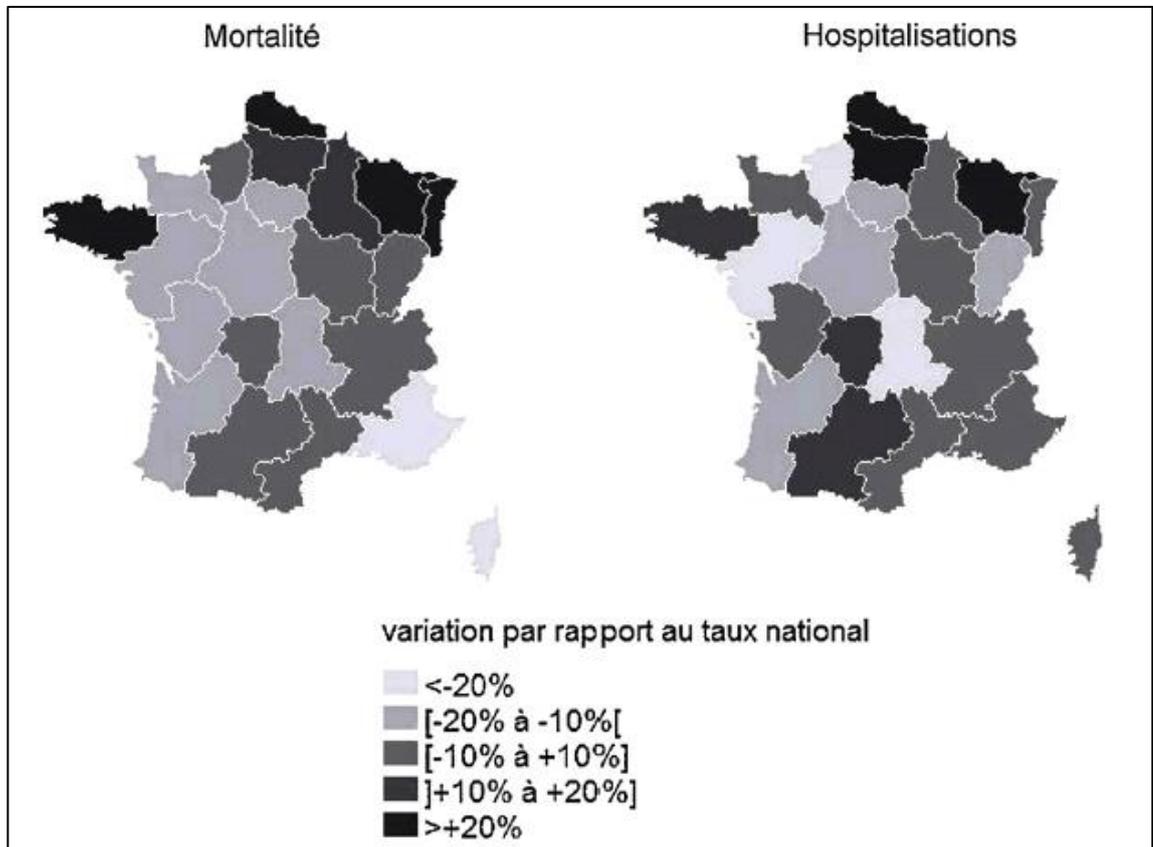
De même, dans l'étude PLATINO, conduite en Amérique du Sud [13], la prévalence de la BPCO chez les patients âgés de 40 ans et plus, était estimée entre 7.8% et 20%.

Dans l'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) évaluant la prévalence de la BPCO chez des sujets de 20 à 44 ans dans des pays de haut niveau de développement, la prévalence moyenne de la BPCO était de 3,6 % mais masquait là encore une grande hétérogénéité avec une prévalence de 9,7 % en Suisse contre 1,3 % en Italie. Cette étude retrouvait également une prévalence de 11,8 % de la bronchite chronique, sans retentissement fonctionnel ventilatoire. [14]

En France, les données de l'InVS concernant la BPCO estiment sa prévalence à 7,5 % (40% de femmes), une incidence qui tend à se stabiliser chez l'homme et augmenter chez la femme, 200 000 adultes âgés de 25 ans ou plus et pris en charge en affection de longue durée pour une insuffisance respiratoire chronique grave ou une BPCO sévère, 93 000 adultes traités par oxygénothérapie de longue durée, un taux brut de mortalité de 41/100 000 chez les hommes et 17/100 000 chez les femmes âgées de 45 ans et plus [15].

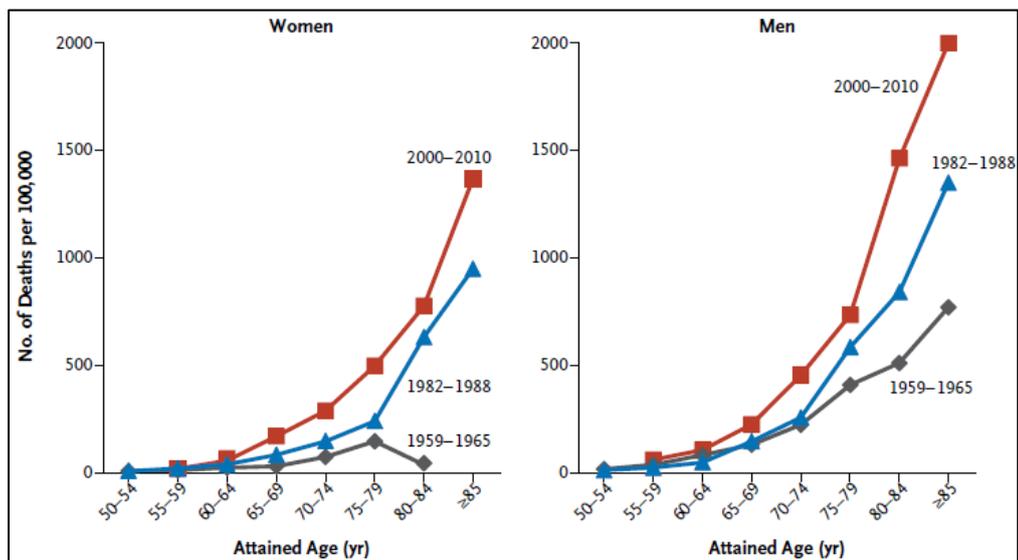
Les données de l'étude de C. Fuhrman [16] montrent qu'en France, entre 2000 et 2003, en moyenne 15 349 décès par an survenus chez des adultes âgés d'au moins 45 ans comprenaient, en cause initiale ou en cause associée, une mention de BPCO, soit 3% des décès. Cette étude a également permis de montrer d'importantes disparités régionales : la Bretagne, le Nord et l'Est sont des régions où il existe une surmortalité liée à la BPCO par comparaison avec la moyenne nationale (*Figure 3*). Ceci reflète probablement des différences dans les facteurs de risque. La mortalité par BPCO en France est stable chez les hommes depuis 1995 mais en augmentation constante d'environ 1.7% par an chez les femmes. Lorsque la BPCO était mentionnée en cause associée, les causes initiales les plus fréquentes étaient les maladies cardio-vasculaires (32%) et les cancers (24 %).

**Figure 3 : Variations de la mortalité liée à la BPCO par rapport au taux national selon les régions de France. [16]**



Aux Etats-Unis, la mortalité liée à la BPCO est en augmentation depuis plusieurs années. Dans leur étude, Thun et al. ont évalué les tendances épidémiologiques de la BPCO aux Etats-Unis à travers 3 périodes différentes (1959-1965, 1982-1988 et 2000-2010) (Figure 4). On observe une augmentation du nombre de décès par BPCO chez les femmes et chez les hommes en fonction de l'âge. La plus grande augmentation de mortalité par BPCO (absolue) s'est produite chez les hommes fumeurs après les années 1980, affectant tous les fumeurs âgés de 55 ans ou plus [17].

**Figure 4 : Variation des taux de décès chez les hommes et les femmes fumeurs, en fonction de l'âge sur 3 périodes différentes. [17]**



Selon les projections, la BPCO sera en 2020, la troisième cause de décès dans le monde (la 6ème en 1990) [18].

Plusieurs études dans la littérature, montrent que la BPCO demeure sous-diagnostiquée. Ainsi, 78% des BPCO ne seraient pas diagnostiquées en Espagne, 49% de diagnostic si le stade est sévère, et 10% de BPCO diagnostiquée au stade léger [19].

Le sous-diagnostic peut s'expliquer par la banalisation des premiers symptômes évocateurs chez des patients fumeurs mais aussi par la nécessité de mesurer la fonction ventilatoire pour faire le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie. Les questionnaires apportent des informations sur la prévalence des symptômes (bronchite chronique, dyspnée), mais ces symptômes ne sont pas spécifiques de la BPCO et leur déclaration par le patient reste subjective. La prévalence de la BPCO basée sur l'auto déclaration de la maladie (qu'elle ait été ou non confirmée par un médecin) sous-estime la prévalence réelle en raison de l'importance du sous-diagnostic, mais également de difficultés terminologiques [10, 20]. Le terme de BPCO est en effet méconnu du grand public et les termes de bronchite chronique et d'emphysème sont souvent employés pour nommer la BPCO.

Les données sur la prévalence de la BPCO restent rares en France, et les études spirométriques disponibles ne concernent pas des échantillons réellement représentatifs de la population générale. Toutefois, tous les résultats disponibles convergent vers des chiffres proches de ceux d'autres pays développés, avec une prévalence de 4-10 %.

#### b) Evaluation médico-économique

Le coût global direct de la BPCO est estimé à 3,5 milliards d'euros par an dont 60% sont liés aux exacerbations et 40% au suivi au long cours de la pathologie. Les principaux postes de dépense sont les hospitalisations (34,6%) et les médicaments (30,7%). Les dépenses de santé sont fonction de la sévérité de la maladie. Le coût moyen de la prise en charge d'une BPCO est estimé à 4000 euros par malade et par an.

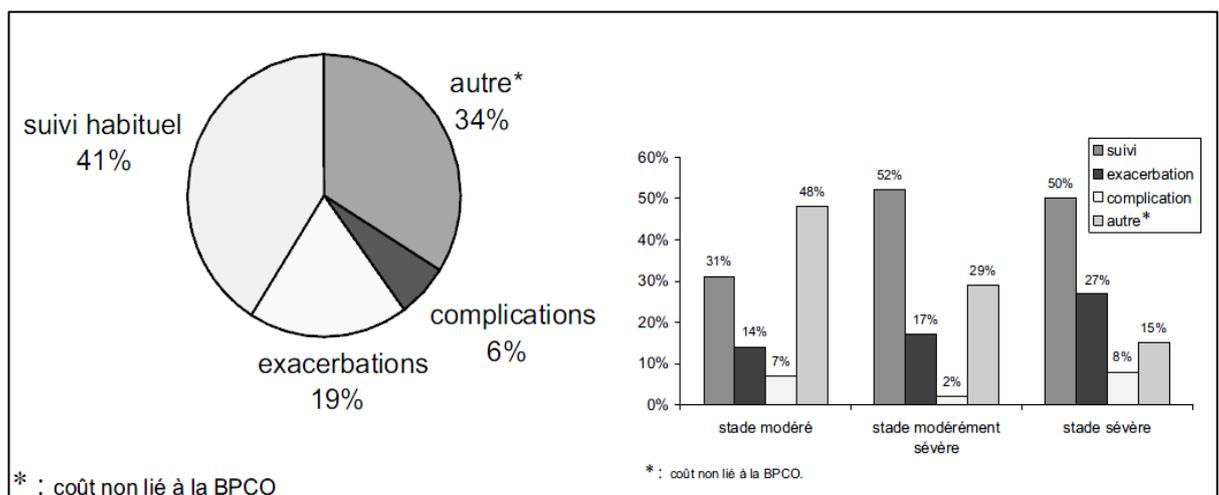
Pour les malades les plus sévèrement atteints, admis en « affection de longue durée »

(ALD) pour insuffisance respiratoire chronique, les dépenses moyennes annuelles de santé

(dont 50% sont constituées par les dépenses d'hospitalisation, 20% par les médicaments) sont supérieures à 6 000 euros. Le coût moyen d'une oxygénothérapie à domicile est de 10 000 euros par an [21].

Une étude observationnelle économique (étude SCOPE) a été menée en France en 2001 auprès de 114 médecins généralistes et 57 pneumologues pour évaluer le coût total de la BPCO durant une année en fonction du stade de sévérité de la maladie [22]. Dans la population de l'étude, 66% des coûts directs observés chez les patients atteints de BPCO étaient en rapports avec la maladie ou ses complications (suivi habituel de la maladie, exacerbations, autres complications), 34% des coûts n'étant pas liés à la BPCO. Cette répartition variait en fonction des stades de sévérité de la BPCO.

**Figure 5 : Répartition des coûts directs selon le motif de consultation et le stade de sévérité de la BPCO. [22]**



### 3) Etiologies de la BPCO

Le tabac est en cause dans plus de 80% des cas de BPCO. Le risque augmente avec l'ancienneté et l'intensité de l'addiction. L'arrêt de l'intoxication tabagique, à tous les stades de la maladie, permet de stabiliser et même d'améliorer les fonctions respiratoires du malade.

Le cannabis a été récemment reconnu comme responsable de lésions bronchiques pouvant générer une BPCO. Consommé surtout chez les jeunes, souvent en association avec le tabac, il peut être considéré comme un facteur de risque dont l'importance va s'accroître dans les prochaines années.

D'autres expositions peuvent être à l'origine d'une BPCO et ne doivent pas être négligées : les polluants professionnels (minéraux, chimiques, organiques) sont responsables de 20% des BPCO. Les polluants domestiques et urbains sont à la fois des facteurs de risque de la maladie mais aussi responsables de la survenue, chez les malades atteints de BPCO, de complications aiguës.

L'exposition à la pollution de l'air au travail et dans l'environnement : comme, l'industrie minière (poussières de charbon, de silice), l'industrie du textile (poussières organiques) et le secteur agricole (élevage de porcs, silos à grain, production laitière) sont également des facteurs de risques de BPCO.

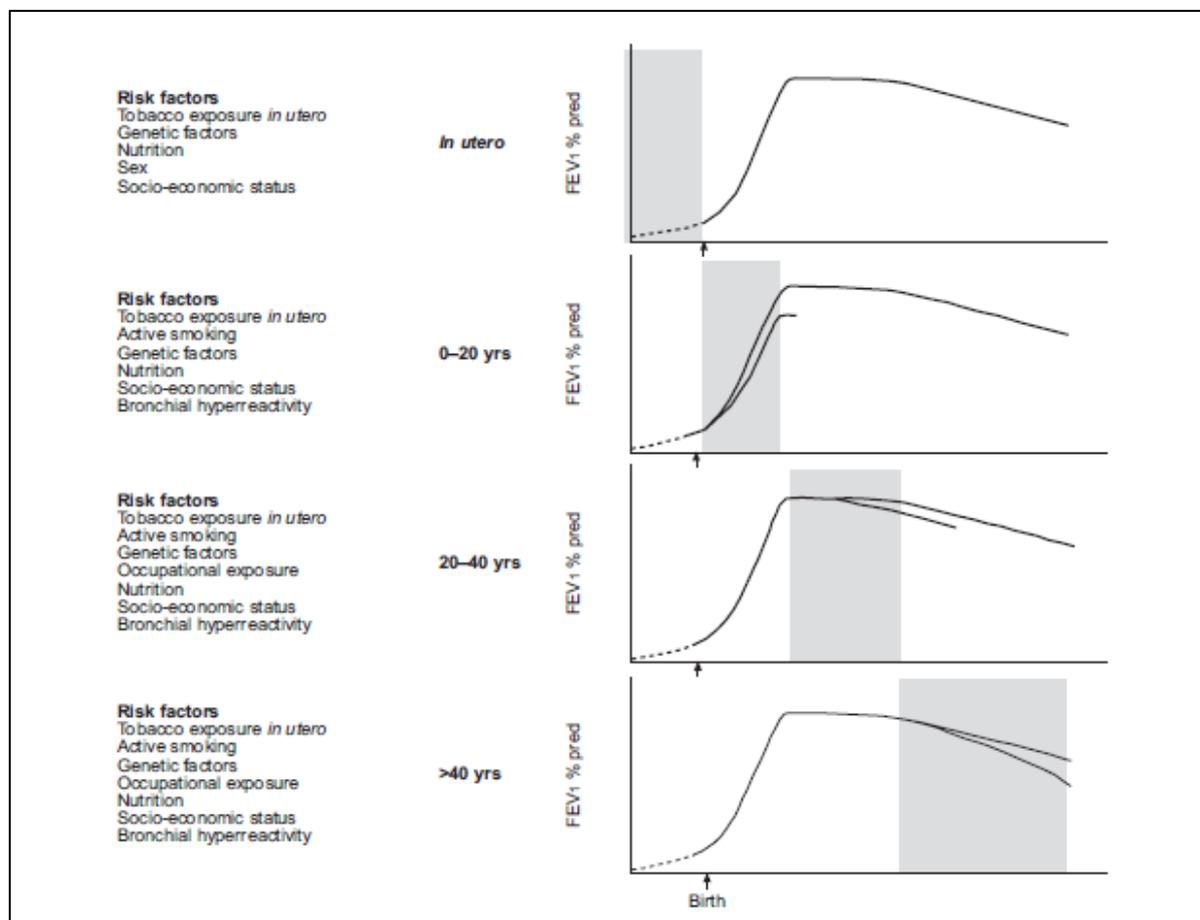
L'augmentation de l'utilisation de la biomasse comme source d'énergie dans les pays en voie de développement est un facteur de risque majeur de BPCO. Dans ces pays en

développement, la BPCO chez les femmes non fumeuses rurales est trois fois plus élevée que dans les zones urbaines [23, 24, 25].

Les infections semblent jouer un rôle important dans l'apparition de BPCO en fonction de l'âge. Les infections respiratoires acquises dans l'enfance, ont un effet délétère sur la fonction respiratoire de l'enfant et cette altération de la fonction respiratoire perdure dans le temps. De la même façon, les exacerbations infectieuses (virales ou bactériennes) de BPCO ont un retentissement sur la fonction respiratoire.

D'après, C. Raheison et al. [26] les facteurs de risque de BPCO sont liés à l'interaction qui existe entre prédisposition génétique et l'exposition aux facteurs environnementaux et que les manifestations cliniques résultant de cette interaction dépendent également de l'existence de comorbidités associées. Par ailleurs, dans cette étude, on nous rappelle l'histoire naturelle de la fonction respiratoire qui évolue selon plusieurs étapes avec un premier stade de développement in utero, suivi d'une étape de croissance pulmonaire qui évolue jusqu'à l'âge adulte (20 ans) puis laisse place à un stade de maturité pulmonaire entre 20 et 30 ans pour finir par une phase de déclin physiologique de la fonction pulmonaire à partir de 40 ans. A partir de ces différents facteurs de risque, il faut tenir compte de la phase dans laquelle se placent les patients (*Figure 6*).

**Figure 6 : Impact des facteurs de risque dans l'apparition de la BPCO, en fonction de l'âge. [26]**



Bien que le tabagisme représente le principal facteur de risque de BPCO, seuls environ 20% des fumeurs développent une BPCO et à l'arrêt du tabac, certains patients présenteront toujours un déclin accéléré de la fonction respiratoire, suggérant ainsi qu'une prédisposition génétique intervient pour favoriser l'apparition de cette maladie et sa progression [27].

Le déficit en alpha-1-antitrypsine (AAT) est le facteur génétique le plus connu dans la BPCO. Il est dû à des mutations du gène SERPINA1 (14q32.1) codant pour l'AAT. L'AAT appartient à la famille des serpins (famille d'inhibiteurs des protéases à sérine). L'activité biochimique principale de cette molécule est d'inhiber diverses protéases, dont l'élastase neutrophilique. Son défaut entraîne un déséquilibre entre protéases et antiprotéases protectrices qui va favoriser la destruction du parenchyme pulmonaire conduisant à l'emphysème panlobulaire tant chez le fumeur que chez le non-fumeur, même si l'évolution de la maladie est plus rapide en cas de tabagisme persistant. Près de 100 variants génétiques de l'AAT ont été identifiés. L'allèle M est le variant normal de la protéine. Deux allèles déficients sont régulièrement observés en Europe [28] : la mutation Z avec une baisse de l'AAT à 15 % des valeurs plasmatiques normales si homozygote (ZZ) et à 60 % si hétérozygotes (MZ), et la mutation S conduisant à une baisse de l'AAT à 60 % des valeurs normales si homozygote (SS) et à 80 % si hétérozygotes (MS). Il existe aussi des variants nuls sans AAT sérique donnant des phénotypes Znull et null-null. Actuellement, seul un déficit sévère en AAT (phénotype PiZZ) est considéré comme un facteur de risque génétique d'emphysème panlobulaire. Il concerne 1 à 3% des patients BPCO [29].

#### 4) Classification GOLD, évaluation de la sévérité de la BPCO

Selon la classification de GOLD 2001-2010, la BPCO est classée en 4 stades de sévérité en fonction de la valeur du VEMS à la spirométrie.

\* stade I (BPCO légère : VEMS/CV < 70% et VEMS > 80% prédit)

\* stade II (BPCO modérée : VEMS/CV < 70% et VEMS compris entre 50 et 80% prédit)

\* stade III (BPCO sévère : VEMS/CV < 70% et VEMS entre 30 et 50% prédit)

\* stade IV (BPCO très sévère : VEMS/CV < 70% et (VEMS < 30% prédit ou PaO<sub>2</sub><60 mmhg)

Depuis 2011, une nouvelle classification (ABCD) a été proposée prenant en compte le risque d'exacerbation, l'intensité des symptômes ressentis par le patient (quantifiés au moyen du COPD Assessment Test : CAT et de l'échelle modifiée « Medical Research Council Dyspnea Scale » : mMRC) et le degré de sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire (stades GOLD I-IV) [3].

**Tableau 1 : Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité**

(Adapté d'après GOLD <sup>®</sup> ). * Volume expiré en 1 sec/capacité vitale forcée. ** Pour le stade GOLD 0, les symptômes doivent être présents, pour les stades I à IV, les symptômes sont facultatifs. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.			
Stades	VEMS/CVF *	VEMS après bronchodilatation	Symptômes**
0 : A risque	Normal	Normal	Toux chronique et expectoration
I : BPCO de degré léger	< 70%	≥ 80%	Toux chronique et expectoration
II : BPCO de degré moyen	< 70%	≥ 50% et < 80%	+ dyspnée d'effort
III : BPCO de degré sévère	< 70%	≥ 30% et < 50%	+ dyspnée au moindre effort, exacerbations fréquentes
IV : BPCO de degré très sévère	< 70%	< 30% ou < 50% et PaO <sub>2</sub> < 50 mmHg	+ insuffisance respiratoire et exacerbations fréquentes avec menace vitale

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

Cette classification est à visée essentiellement didactique et ne résume pas à elle seule la sévérité de la maladie. Il faut tenir compte également des symptômes cliniques et notamment de la dyspnée qui devra être évaluée à chaque consultation. Différentes échelles sont disponibles, notamment celle du Medical Research Council (MRC), dite aussi de Sadoul qui l'a traduite en français ou l'échelle modifiée du MRC (MMRC).

Bien que l'intensité des symptômes soit mal corrélée avec les stades de sévérité de la classification spirométrique de la BPCO, les symptômes cliniques et leur intensité sont pris en compte dans le choix des investigations diagnostiques et des traitements. À tous les stades, une toux et une expectoration chronique peuvent être présentes.

À tous les stades, l'intensité de la dyspnée est fréquemment sous-évaluée.

La fréquence des consultations varie selon la sévérité de la maladie et d'autres facteurs intercurrents.

## 5) Comorbidités dans la BPCO

Les pathologies chroniques dont la BPCO, surviennent rarement de façon isolée. Dans une étude américaine, portant sur près de 6000 patients consécutifs, recrutés dans une consultation de médecine interne, 60 à 80% des patients ayant une pathologie chronique avaient au moins une autre comorbidité [30].

La BPCO ne surviendrait de façon isolée que dans 30 à 40% des cas et les principales comorbidités retrouvées chez les patients BPCO sont les pathologies cardio-vasculaires, les cancers (en particulier le cancer bronchique), la dénutrition, l'ostéoporose, les troubles cognitifs, la dépression, l'anxiété et l'anémie. Des études récentes indiquent que la présence et le cumul de comorbidités chez les patients atteints de BPCO ont un impact important sur les symptômes, le pronostic vital et les coûts de traitement [31].

## 6) Phénotypes dans la BPCO

Classiquement, un phénotype est l'ensemble des caractéristiques observables d'un individu, résultant de l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux. Un consensus d'expert a proposé de limiter la définition de phénotypes de BPCO aux caractéristiques cliniques et/ou paracliniques permettant d'identifier des patients ayant une histoire naturelle et/ou une réponse thérapeutique différente.

La classification historique, fondée sur la sévérité de l'obstruction bronchique estimée sur le VEMS, ne rends donc que partiellement compte de la sévérité de la BPCO. Néanmoins, la BPCO est désormais considérée comme une maladie complexe à l'origine de multiples

manifestations cliniques directement impliquées dans le pronostic des patients d'où la notion récente de phénotypes de patients BPCO.

Parmi ces phénotypes, on retrouve différents profils de patients tels que des patients dits « exacerbateurs fréquents », ou encore des patients avec une prédominance d'emphysème, ou plus une symptomatologie de bronchite chronique [9, 32, 33].

L'étude ECLIPSE [9] a porté sur plus de 2 000 patients BPCO suivis sur une période de 3 ans. Cette étude a montré que pour un même stade d'obstruction bronchique (c'est-à-dire un même niveau de VEMS), les patients avaient des symptômes très différents (intensité de la dyspnée, fréquence des exacerbations), une capacité à l'exercice différente et un retentissement différent sur la qualité de vie. Ainsi, cette étude a mis en évidence un sous-groupe de patients dits « exacerbateurs fréquents », indépendant du stade de sévérité de la maladie, qui présentent plus de deux exacerbations par an tout au long du suivi malgré la prise en charge thérapeutique. Sur la première année de suivi, dans le stade modéré, les exacerbateurs fréquents représentaient 22 % des patients. À l'inverse du phénotype « exacerbateurs fréquents », il semble exister un phénotype « non exacerbateurs » de patients qui ne présentent aucune exacerbation tout au long du suivi. Chez les patients présentant une BPCO très sévère, 29% des patients ne présentaient aucune exacerbation.

Cette étude a également souligné le fait que le meilleur facteur prédictif d'exacerbations dans la première année de suivi était un antécédent d'exacerbations récurrentes.

La cohorte « Initiatives BPCO », [32] a évalué 322 patients à l'aide d'un outil de recueil standardisé permettant l'analyse de 8 variables différentes : l'âge, le tabagisme, le VEMS (%), l'index de masse corporel, le nombre d'exacerbations par an, la dyspnée selon le score MMRC et la qualité de vie selon le questionnaire de Saint Georges. L'analyse

statistique en clusters des différents phénotypes cliniques a permis de classer les patients en 4 groupes distincts qui ne recouvraient pas la classification GOLD (*Tableau 2*).

**Tableau 2 : Caractéristiques des 4 phénotypes de BPCO identifiés dans la cohorte Initiatives BPCO. [32]**

	Phenotype 1 n = 44 (13,7 %)	Phenotype 2 n = 89 (27,6 %)	Phenotype 3 n = 93 (28,9 %)	Phenotype 4 n = 96 (29,8 %)
Hommes, %	70,4	84,3	74,2	75,0
Age, années	58,0 [55,0 ; 63,0]	68,0 [60,0 ; 74,0]	59,0 [50,0 ; 65,0]	72,5 [67,0 ; 77,0]
Tabagisme, paquet-années	39,5 [25,3 ; 50,5]	40,5 [26,3 ; 54,0]	37,5 [27,0 ; 50,0]	45,1 [28,3 ; 72,0]
VEMS, % pred	31,2 [21,3 ; 37,5]	68,2 [57,4 ; 75,9]	46,3 [35,3 ; 60,3]	42,9 [32,5 ; 63,5]
CVF, % pred	63,3 [55,2 ; 83,2]	88,1 [78,2 ; 99,9]	81,2 [67,9 ; 91,1]	77,8 [57,9 ; 91,8]
GOLD 1, %	2,2	14,6	1,1	6,2
GOLD 2, %	0	70,8	41,9	34,4
GOLD 3, %	47,8	13,5	41,9	36,5
GOLD 4, %	50,0	1,1	15,1	22,9
IMC, kg/m <sup>2</sup>	19,4 [17,7 ; 23,5]	28,1 [25,2 ; 31,9]	21,6 [19,0 ; 23,7]	26,4 [23,7 ; 30,1]
MMRC	3,0 [2,0 ; 4,0]	1,0 [0,0 ; 1,0]	1,0 [1,0 ; 2,0]	3,0 [2,0 ; 3,0]
SGRQ, score total	69,5 [59,8 ; 75,4]	27,2 [18,6 ; 34,6]	39,1 [29,2 ; 52,6]	58,5 [46,8 ; 67,0]
HAD, total	20,0 [16,5 ; 24,0]	11,0 [6,0 ; 14,0]	12,0 [7,0 ; 17,0]	14,0 [11,0 ; 20,0]
Exacerbations/patient/an	4,0 [3,0 ; 6,0]	0,0 [0,0 ; 1,0]	1,0 [0,0 ; 2,0]	2,0 [1,0 ; 3,0]
Comorbidités (%)				
Coronaropathie	14,2	19,5	9,7	22,8
Insuffisance cardiaque gauche	4,7	12,8	10,8	35,6
Diabète	0,0	17,2	3,2	19,8
Hypertension	19,1	57,5	20,4	45,7

HAD : échelle anxiété dépression. IMC : indice de masse corporelle. MMRC : échelle de dyspnée du Medical Research Council modifiée.  
SGRQ : score de qualité de vie du Saint George's hospital.

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes [intervalle interquartile]. Différences significatives ( $p < 0,05$ ) entre phénotypes 3 et 4 pour âge, tabagisme, IMC, MMRC, SGRQ, HAD, exacerbations, comorbidités.

Plusieurs travaux se sont également intéressés aux différences phénotypiques concernant la présentation scannographique de la BPCO. Mille deux patients de la cohorte COPD Gene study ont été analysés [33]. Les auteurs décrivaient deux présentations radiologiques distinctes : l'une à prédominance « emphysémateuse », l'autre à prédominance « bronchique ». Ces deux types de présentation étaient corrélés à la sévérité d'un certain nombre de manifestations cliniques ou fonctionnelles telles que le score de BODE, indépendamment de la sévérité de l'obstruction bronchique.

## 7) Physiopathologie

Trois mécanismes majeurs sont impliqués dans la pathogénèse de la BPCO. La BPCO est caractérisée par une inflammation chronique excessive, causée par l'inhalation de particules ou de gaz toxiques ou par le tabac, au niveau des voies aériennes, du parenchyme et de l'arbre vasculaire pulmonaire. Cette inflammation met en jeu des macrophages, des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes, responsables de la production de substances cytotoxiques telles que les protéases (comme l'élastase produite par les neutrophiles), les radicaux libres et de la production de métalloprotéases matricielles contribuant aux altérations tissulaires de la BPCO.

Deux autres processus sont également impliqués dans la pathogénèse de la BPCO. Il s'agit d'une part du déséquilibre entre protéases et antiprotéases au niveau pulmonaire (initialement suggéré lors de la découverte du déficit en alpha-1-antitrypsine), et d'autre part du stress oxydant. La fumée de cigarette contient des radicaux libres et divers oxydants en forte concentration. Par ailleurs, Les oxydants peuvent aussi être libérés par les cellules inflammatoires activées telles les macrophages et les neutrophiles [34, 35].

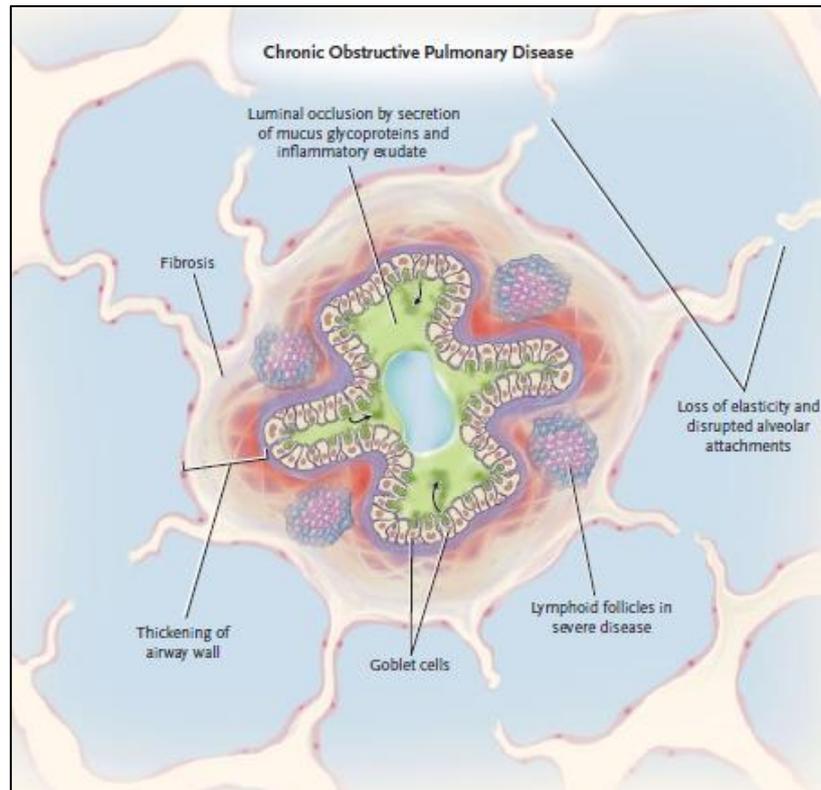
Sur le plan anatomique, on observe des modifications structurales au niveau des voies aériennes proximales et des voies aériennes distales. L'obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait du remodelage et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème).

Les modifications structurales observées au niveau des voies aériennes distales sont en lien avec trois mécanismes différents.

D'une part, il existe une perte de l'élasticité des tissus pulmonaires et une destruction des attaches alvéolaires aboutissant à l'emphysème. D'autre part, la paroi des voies aériennes peut être épaissie par un infiltrat inflammatoire de cellules (macrophages, neutrophiles et lymphocytes B et T), et par des changements structurels (augmentation de l'épaisseur du muscle lisse bronchique et fibrose). Enfin, il existe une obstruction des voies aériennes par des sécrétions muqueuses.

Ces 3 mécanismes interagissent les uns avec les autres et tous peuvent être induits par la fumée de cigarette et l'inhalation d'agents irritants, mais la contribution de chaque mécanisme peut varier d'une personne à une autre [36].

**Figure 7 : Obstruction des petites voies respiratoires observées dans la BPCO [36].**



Hogg et coll. ont montré une association significative entre la sévérité de la BPCO (évaluée sur la mesure du VEMS) et l'épaisseur de la paroi des petites voies aériennes [37].

Toutes ces anomalies anatomiques vont entraîner une augmentation des résistances des voies aériennes et ainsi une diminution des débits expiratoires. Il en résulte un déclin progressif du VEMS plus rapide que celui d'un sujet sain et l'apparition progressive d'anomalies des échanges gazeux (par inégalité des rapports ventilation-perfusion, hypoventilation alvéolaire et destruction de la surface d'échange alvéolaire).

La complexité de la pathogénèse de la BPCO reflète la grande variabilité des phénotypes cliniques.

## 8) Prise en charge de la BPCO

Les objectifs généraux de la prise en charge de la BPCO sont [38] :

- limiter le handicap en soulageant les symptômes et en améliorant la tolérance à l'exercice et la qualité de vie,
- réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations,
- ralentir la dégradation progressive de la fonction respiratoire,
- diminuer le risque de complications (évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique, l'hypertension artérielle pulmonaire),
- limiter l'impact des comorbidités avec un minimum d'effets indésirables des traitements.
- réduire la mortalité.

Le traitement de la BPCO repose sur le stade de sévérité de la maladie.

**Tableau 3 : Traitement en fonction du stade de sévérité de la BPCO.**

<b>STADE I</b> <b>LÉGER</b> VEMS/CV < 70 % VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	<b>STADE II</b> <b>MODÉRÉ</b> VEMS/CV < 70 % 50 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	<b>STADE III</b> <b>SÉVÈRE</b> VEMS/CV < 70 % 30 % ≤ VEMS < 50 % de la valeur prédite	<b>STADE IV</b> <b>TRÈS SÉVÈRE</b> VEMS/CV < 70 % VEMS < 30 % de la valeur prédite ou VEMS < 50 % de la valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique
<b>Traitement systématique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt du tabac : évaluation du statut tabagique, des freins et de la motivation, à renouveler régulièrement, médicaments recommandés†, thérapies cognitivo-comportementales</li> <li>• Prévention d'une exposition respiratoire aux polluants</li> <li>• Vaccination antigrippale tous les ans ‡ Chez les patients insuffisants respiratoires chroniques, vaccination antipneumococcique tous les 5 ans</li> <li>• Information/éducation thérapeutique du patient (ETP)</li> </ul>			
<b>Traitement selon les symptômes</b>			
Bronchodilatateur de courte durée d'action (CA) si besoin : β-2 agoniste CA ou anticholinergique CA			
Bronchodilatateur de longue durée d'action (LA) § : β-2 agoniste LA ou anticholinergique LA <u>Réhabilitation respiratoire</u>			
Glucocorticostéroïdes inhalés sous forme d'association fixe si exacerbations répétées et symptômes significatifs			
Oxygénothérapie de longue durée si IRC			

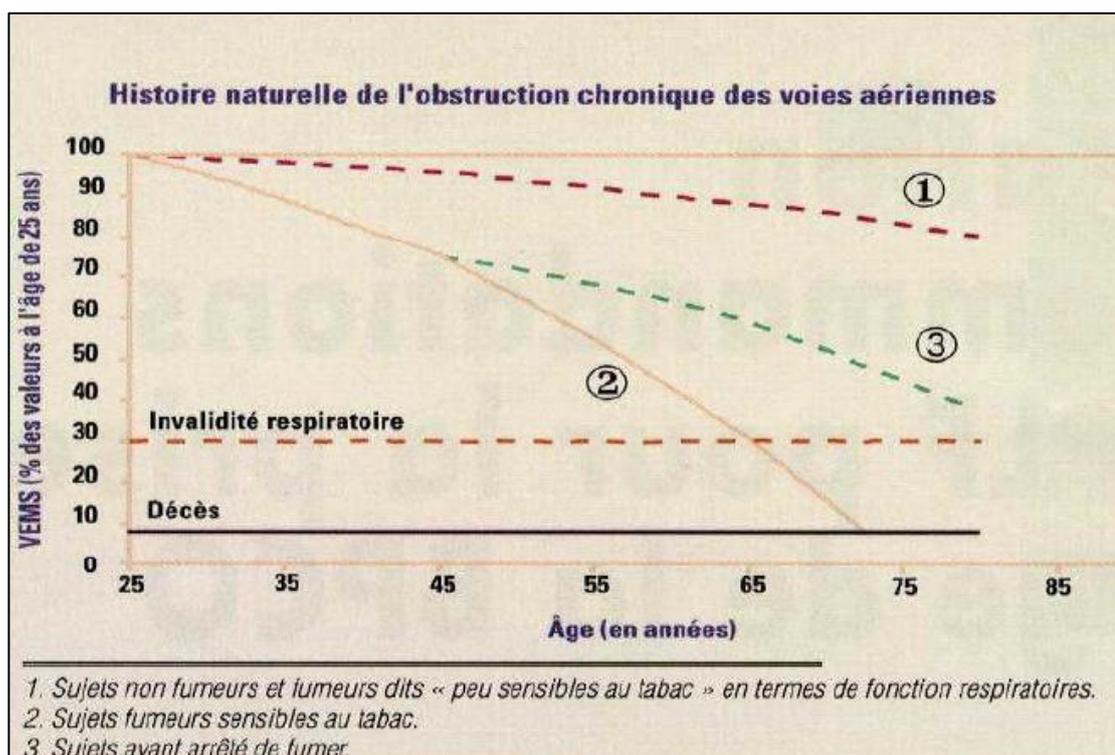
\* : hors exacerbations/décompensations, † : médicaments recommandés : substituts nicotiques en 1<sup>re</sup> intention, varénicline en 2<sup>e</sup> intention, ‡ : remboursé par la Sécurité sociale chez les patients BPCO, § : si la réponse n'est pas satisfaisante, il est préférable de changer de classe plutôt que d'augmenter les doses.

### a) Sevrage Tabagique

L'arrêt du tabagisme est la principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire quel que soit le stade de la BPCO. Dans leur étude, Fletcher et Peto ont décrit l'histoire naturelle du déclin du VEMS à partir de l'étude des fonctions respiratoires mesurées de façon

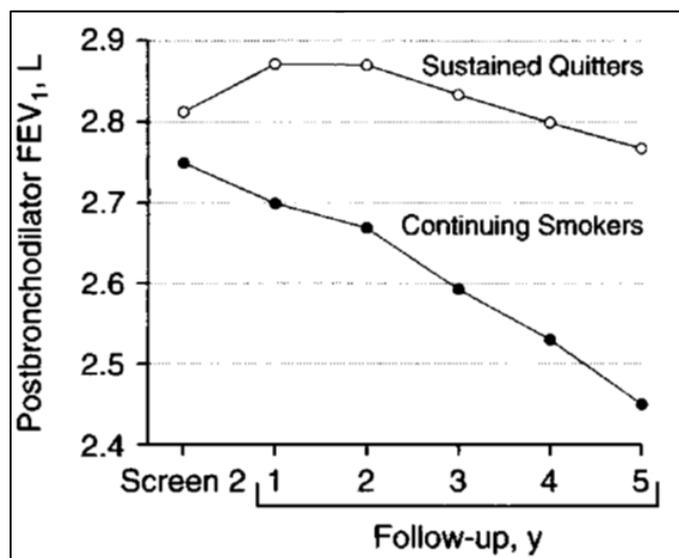
longitudinale tous les 6 mois sur une période de 8 ans chez des travailleurs anglais (en majorité des hommes). Cette étude montrait la relation entre le déclin du VEMS et l'âge chez les fumeurs dits « sensibles au tabac » ; en effet, la constatation d'une baisse significative du VEMS à 40 ans était un facteur prédictif puissant de la décroissance rapide du VEMS dans les années suivantes (Figure 8). Cette étude suggérait que l'arrêt du tabac pouvait ralentir le déclin du VEMS [39].

**Figure 8 : Histoire naturelle de l'obstruction chronique de voies aériennes. Courbe de Fletcher [39].**



Cette donnée a également été démontrée de façon claire par les résultats de la Lung Health Study [40]. Dans cette étude, Anthonisen et coll. ont suivi 5 887 patients atteints de BPCO modérée sur une période de 5 ans. Les sujets chez qui un sevrage tabagique complet était obtenu avaient un ralentissement net du déclin du VEMS par rapport à ceux chez qui le sevrage tabagique n'avait pu être obtenu (*Figure 9*).

**Figure 9 : Régression du déclin du VEMS avec le sevrage tabagique [40].**



Ainsi, selon les recommandations de la HAS de 2014, un dépistage de la consommation du tabac auprès de tous les patients est préconisé ainsi qu'un conseil d'arrêt systématique. Il est recommandé d'utiliser le test de dépendance à la cigarette de Fagerström. (Niveau de preuve A). (*Annexe 1*) L'aide au sevrage tabagique repose sur le conseil minimal qui doit être proposé à tout fumeur et renouvelé régulièrement, les 3 seules thérapeutiques médicamenteuses validées et recommandées pour l'arrêt du tabac chez un sujet dépendant du tabac, sont les substituts nicotiques, la varénicline et le bupropion.

## b) Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

Malgré la recommandation pratiquement unanime selon laquelle les patients atteints de BPCO devraient recevoir une vaccination antigrippale annuelle, très peu d'essais contrôlés randomisés ont évalué les effets de la vaccination chez ces patients. Dans une revue Cochrane de 2010, 6 études portant sur des patients atteints de BPCO ont été analysées. En effet, les essais randomisés apportaient certaines preuves indiquant que le vaccin antigrippal inactivé diminuait effectivement les « poussées » de BPCO, en particulier lorsqu'elles étaient associées au virus de la grippe (RR : 0,37, intervalle de confiance à 95 % (0,64 et 0,11)).

Le vaccin antigrippal peut réduire le risque de grippe grave et le décès chez les patients BPCO d'environ 50 % (Niveau de preuve A) [38]. Les vaccins contenant du virus vivant inactivé ou mort sont recommandés car ils sont plus efficaces chez les patients BPCO les plus âgés. La souche virale est réétudiée chaque année pour une efficacité appropriée et les patients doivent être revaccinés chaque année. La vaccination antigrippale est particulièrement efficace chez les personnes âgées [41] et divise par quatre le risque de grippe au cours de la BPCO [42].

Le vaccin anti-pneumocoque est recommandé chez les patients BPCO de 65 ans et plus. De surcroît, ce vaccin a montré une diminution de l'incidence des pneumopathies communautaires chez les patients BPCO de moins de 65 ans avec un VEMS < 40 % de la théorique (Niveau de preuve B) [38]. Le calendrier vaccinal est présenté en annexe N°2.

c) Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire est l'ensemble des soins personnalisés, dispensés au patient atteint d'une maladie respiratoire chronique, par une équipe transdisciplinaire ayant pour objectif de réduire les symptômes, (dyspnée, fatigue musculaire), d'optimiser les conditions physiques (intolérance à l'effort), et psychosociales (handicap, qualité de vie), et de diminuer les coûts de santé. (Niveau de preuve A) Elle permet également une amélioration de la survie. (Niveau de preuve B) [43]. Les composants de la réhabilitation sont prescrits et coordonnés par le pneumologue en fonction des besoins et des souhaits du patient, de la sévérité de la maladie, et de l'environnement familial, social, et médical. Ces composants sont basés sur le réentraînement à l'exercice individualisé, l'éducation thérapeutique répondant aux besoins éducatifs spécifiques, la kinésithérapie respiratoire, ainsi que le sevrage tabagique, et des prises en charge nutritionnelle et psychosociale adaptées à chaque situation clinique.

La réhabilitation respiratoire peut être proposée aux patients BPCO qui présentent une dyspnée ou une intolérance à l'exercice, une diminution de leurs activités quotidiennes, en rapport avec leur maladie ou l'altération de leur état de santé, malgré une prise en charge optimale de leur maladie (sevrage tabagique, traitement bronchodilatateur, vaccinations). L'indication est donc essentiellement basée sur la dyspnée dans la vie quotidienne et l'intolérance à l'effort en sachant que la dyspnée est multifactorielle (respiratoire, cardiovasculaire, musculaire, nutritionnelle, psychologique) consécutive à la maladie et/ou à l'inactivité et/ou la dégradation du statut fonctionnel, aggravée par les comorbidités. La réhabilitation est indiquée chez les patients en état stable ou au décours d'une exacerbation. Elle peut être proposée dès les stades 2 et est indiquée dans les cas les plus sévères [44].

Il n'y a pas de critère objectif déterminant le besoin de réhabilitation respiratoire, puisque ce sont les symptômes, l'incapacité, le handicap et la limitation fonctionnelle qui déterminent le besoin de réhabilitation et non pas la sévérité de l'altération des paramètres physiologiques. Ainsi, il n'existe pas de critère fonctionnel spécifique [45].

Les contre-indications à la réhabilitation sont représentées essentiellement par les contre-indications cardio-vasculaires à l'exercice, qui doivent être systématiquement recherchées.

Les résultats de la réhabilitation en termes de qualité de vie et de capacité d'effort sont supérieurs à ceux des médicaments. Ce traitement est l'un des plus efficaces dont nous disposons au cours de la BPCO [46].

#### d) Traitement médicamenteux

##### - Objectifs des traitements pharmacologiques :

Les principaux objectifs du traitement pharmacologique des patients atteints de BPCO sont la prévention et le contrôle des symptômes, la réduction de la fréquence et de la sévérité des exacerbations, l'amélioration de la qualité de vie, et enfin l'amélioration de la tolérance à l'exercice.

Deux études menées sur de larges effectifs confirment l'efficacité symptomatique des bronchodilatateurs et des associations corticoïdes inhalés et  $\beta$ 2-agonistes de longue durée d'action sur la qualité de vie et la fréquence des exacerbations [47, 48].

Alors que l'arrêt du tabac a clairement montré son efficacité sur le déclin du VEMS chez les patients atteints de BPCO, ces 2 études ne tranchent pas sur l'efficacité des traitements médicamenteux sur le déclin à long terme du VEMS. Le tiotropium réduit de façon significative le déclin du VEMS à long terme chez les patients BPCO stade II et chez les patients sans traitement de fond associant un  $\beta$ 2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé (étude UPLIFT). Toutefois, l'amplitude de cette réduction est faible, la pente de déclin passant de 47 à 43 ml/an.

Par ailleurs, la réduction de la mortalité sous traitement pharmacologique reste également controversée.

L'efficacité du traitement par bronchodilatateurs inhalés, associés ou non à des corticoïdes inhalés peut être observée sur la dyspnée et le débit de pointe dans les 15 jours qui suivent le début du traitement [49, 50].

Le mode d'action des bronchodilatateurs  $\beta$ 2-agonistes est le relâchement des cellules musculaires lisses bronchiques par la stimulation des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques. Celui des anticholinergiques est le blocage des récepteurs M3.

Il n'existe pas de relation étroite entre l'augmentation des débits expiratoires (VEMS, DEP) et l'amélioration de la symptomatologie [51] ; celle-ci est plus [52] vraisemblablement liée à une réduction de la distension qui est corrélée à la réduction de la dyspnée au repos et à l'amélioration de la tolérance à l'exercice. Ainsi le bénéfice clinique rapporté par le malade prime sur l'éventuelle amélioration des débits expiratoires.

## 9) Les cohortes existantes en France

Pour pallier au manque de données épidémiologiques concernant la BPCO en France, plusieurs études sont actuellement en cours afin de mieux caractériser les patients BPCO et de mieux les prendre en charge.

### a) Cohorte EXACO

EXACO [53] est une étude épidémiologique observationnelle, nationale de type suivi de cohorte auprès de 1200 patients consultant en pneumologie. Le suivi des patients s'effectue sur 4 ans. Les buts de cette étude sont de décrire qualitativement et quantitativement les exacerbations de patients atteints de BPCO en fonction du stade de sévérité et de vérifier l'hypothèse d'un sous-groupe de patients « exacerbateurs fréquents » présentant un nombre d'exacerbation homogène dans le temps. Le suivi de cohorte des patients BPCO sur 4 ans permet de préciser année par année le nombre seuil d'exacerbations par an des patients appartenant à ce sous-groupe, la régularité du nombre d'épisodes année par année et de définir les variables déterminants ce profil de patients. Les facteurs associés à ce profil « exacerbateurs fréquents » et au déclin accéléré de la fonction respiratoire sont également évalués. Les données sont recueillies auprès des pneumologues et par entretien téléphonique.

Les pneumologues libéraux ou hospitaliers, incluent des patients âgés de 40 ans ou plus, atteints de BPCO de stade II ou III (selon les critères de la SPLF 2003), fumeurs ou ex-fumeurs (> 15 PA), en état stable, dont le VEMS après bronchodilatateur est inférieur ou égal à 80% de la théorique et le rapport VEMS/CV < 70%.

#### b) Cohorte initiatives BPCO

Une vingtaine de pneumologue, hospitaliers ou libéraux, réunis au sein de « Initiatives BPCO » ont mis en place une cohorte de patients BPCO dont le diagnostic repose sur les EFR. Il s'agit d'une inclusion de patients « au fil de l'eau ». Le début de l'inclusion des patients remonte à août 2008.

Les nombreuses informations recueillies prospectivement comprennent des données démographiques, cliniques, fonctionnelles et thérapeutiques. Ces données ont été regroupées au sein d'une base informatique [54].

#### c) Cohorte COLIBRI

Il s'agit d'un observatoire basé sur une consultation-web pour les pneumologues hospitaliers et libéraux de l'Isère, de la Savoie, Haute-Savoie, de la Drôme et des Hautes-Alpes.

Le but de cette étude est d'identifier des profils de patients et d'adapter leur prise en charge et de participer à la recherche en vraie vie sur l'évolution de la BPCO. La visite web se déroule selon la logique habituelle d'une consultation avec recueil de l'histoire de la maladie, des comorbidités et du traitement habituel, un examen clinique guidé, des explorations fonctionnelles, morphologiques ou biologiques, l'évaluation des déterminants du handicap et la prescription à l'issue de la consultation (traitement médicamenteux, soins ou examen).

Le projet a été lancé officiellement en mars 2013 et en juillet 2014, 1374 patients étaient inclus (dont 40% par des pneumologues de ville) [55].

## 10) Les cohortes étrangères

De nombreuses autres études, dans différents pays se sont également intéressées à la BPCO en vraie vie (cf Annexe 1).

# **II. LA COHORTE PALOMB**

## II) LA COHORTE PALOMB

En France, actuellement il existe peu de données épidémiologiques portant sur la prévalence et la prise en charge de la BPCO, tant en médecine générale, qu'en médecine spécialisée.

Dans ce contexte, la cohorte PALOMB a pour objectif de mettre en place en Aquitaine et en Charente-Maritime un observatoire régional de la BPCO, qui permette de décrire la population des patients BPCO pris en charges par les pneumologues quel que soit leur mode d'exercice (hospitalier ou libéral).

La cohorte PALOMB est une initiative commune de l'Association des Pneumologues Privés du Sud-Ouest (APPSO) et des Pneumologues Hospitalo-universitaires du Service des Maladies Respiratoires du CHU de Bordeaux avec le soutien de la Fondation de Bordeaux.

Le comité scientifique de ce projet est composé par les membres suivants : Dr F. Pellet, Pr C. Raheison, Dr A. Bernady, Dr J. Casteigt, Dr C. Nocent, Dr L. Falque, Dr F. Le Guillou, Dr J. Moinard, Pr M. Molimard, Dr L. Nguyen, Dr A. Ozier et Dr C. Roy.

### Objectifs pour les professionnels de santé :

Ce projet doit permettre à un professionnel de santé, pneumologue quel que soit son mode d'exercice, ou médecin de premier recours, suivant son niveau d'intervention dans la BPCO:

- de recenser les patients BPCO qu'il suit
- d'en apprécier les stades de sévérité, l'âge, les comorbidités, la prise en charge
- d'améliorer le suivi des patients BPCO
- de connaître les recommandations médicales existantes dans la BPCO

- de rationaliser les indications thérapeutiques
- de connaître et d'avoir un accès facile au traitement plus global de la maladie chronique BPCO, à savoir la réhabilitation respiratoire, l'éducation thérapeutique, le sevrage tabagique.

Objectif d'évaluation professionnelle :

Cet outil permet également aux professionnels de santé de réaliser une évaluation personnelle de leur activité sur le thème de la BPCO et de s'engager ainsi dans des programmes de DPC (développement professionnel continu).

Objectif de santé publique :

Ce programme permet de décrire la population de BPCO suivis par les pneumologues et leur prise en charge.

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en effet, compte tenu des nécessités de la recherche et de son analyse ultérieure, les données recueillies concernant les patients ont été informatisées dans des conditions de façon à garantir leur confidentialité. Tout médecin souhaitant participer à la cohorte devait s'inscrire pour ensuite enregistrer ses patients présentant une BPCO, les données simples concernant le diagnostic, le bilan, la prise en charge thérapeutique et les objectifs fixés avec le patient.

Cette Plateforme permet au professionnel de santé de visualiser son activité, éventuellement de s'évaluer dans le domaine de la BPCO et également lui apporter une aide pratique par la diffusion des recommandations.

# **III. OBJECTIF DE L'ETUDE**

### **III) OBJECTIF DE L'ETUDE**

Le travail qui fait l'objet de cette thèse a pour objectif de décrire la prise en charge actuelle de la BPCO en état stable, en vraie vie et de comparer cette prise en charge aux recommandations de bonnes pratiques de la Société de Pneumologie de Langue Française de 2007.

# **IV. MATERIELS ET METHODES**

## IV) MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, multicentrique qui a débuté en janvier 2014 avec un suivi sur 3 ans des patients inclus. 45 pneumologues répartis sur la région Aquitaine et la région de la Charente-Maritime, ont participé à ce projet avec l'inclusion de patients à l'aide d'un web-questionnaire (situé au niveau du portail internet [www.palomb.fr](http://www.palomb.fr)).

Tous les patients inclus devaient avoir un diagnostic certain de BPCO, reposant sur la réalisation d'une spirométrie mettant en évidence un trouble ventilatoire obstructif non réversible après bronchodilatateur (VEMS/CVF < 70% de la théorique).

Les questionnaires se divisaient en six grands domaines :

- L'identification des patients avec les données démographiques
- Les données cliniques
- Les données paracliniques
- Les comorbidités
- Une fiche de recours aux soins
- Et une conclusion avec le prochain suivi envisagé, et la possibilité d'un commentaire (champ libre pour le médecin).

## 1) Variables étudiées

### a) Données démographiques

- âge des patients,
- sexe
- médecin adressant le patient en consultation de pneumologie (médecin généraliste, ou autre spécialiste).

### b) Données cliniques

- IMC (Kg/m<sup>2</sup>)
- tabagisme (actif, ou sevré), évaluation de la consommation cumulée en PA
- Cannabis
- Motif de consultation : suspicion de BPCO, suivi de BPCO, bilan préopératoire, bilan suite à un dépistage, présence de symptômes respiratoires, consultation sur la demande du patient, consultation pour une autre pathologie respiratoire ou à la suite d'une hospitalisation pour une exacerbation
- Symptômes respiratoires : présence ou non de toux, présence ou non d'expectoration et présence ou non de dyspnée (avec une évaluation de la sévérité selon l'échelle MMRC).

### L'échelle MMRC inclut 5 stades :

-stade 0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages) ;

-stade 1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente ;

-stade 2 : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ;

-stade 3 : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat ;

-stade 4 : dyspnée au moindre effort.

- nombre d'exacerbation par an
- comorbidités associées à la BPCO :
  - Présence ou non d'une autre pathologie pleuro-pulmonaire : syndrome d'apnées du sommeil, asthme, dilatation de bronche, cancer.
  - Comorbidité cardio-vasculaire : HTA, cardiopathie ischémique, trouble du rythme, insuffisance cardiaque gauche, athérome, accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle pulmonaire.
  - Comorbidités métaboliques : diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique, dénutrition.
  - Ostéoporose
  - Comorbidités neuropsychiatriques : anxiété, dépression.

c) Option thérapeutiques chez le Patient BPCO en période stable

Nous avons évalué la prise en charge spécifique de la BPCO en fonction du stade de sévérité de la maladie :

- Sevrage tabagique : tentative antérieure de sevrage, aide au sevrage ?
- Vaccination antigrippale annuelle, Vaccination anti-pneumococcique

- Réhabilitation respiratoire réalisée dans l'année écoulée (en centre, en réseau ou autre)
- Traitements médicamenteux spécifiques de la BPCO :
  - Bronchodilatateurs de courte durée d'action : ipratropium, salbutamol, terbutaline, autre
  - Bronchodilatateurs de longue durée d'action : formotérol, indacatérol, salmétérol, tiotropium, glycopyrronium, autre
  - Corticoïdes inhalés : budésonide, béclométhasone, fluticasone, furoate de mométasone
  - Corticoïdes par voie générale
  - Associations fixes : budésonide + formotérol, fluticasone + salmétérol, béclométhasone + formotérol
  - Théophylline
  - Autre

## 2) Analyses statistiques

### a) Analyse descriptive

Pour l'analyse descriptive de la population générale, nous avons utilisé les procédures de modélisation statistiques standards selon le langage SAS (*Statistical Analysis System*) et R Studio.

La préparation de la base de données a été faite à partir de macro MySQL (*Structured Query Language*) dont Excel. Pour l'importation des données, PROC IMPORT.

La modélisation a été faite en utilisant les procédures de modélisations statistiques permettant d'effectuer une analyse descriptive, à partir des procédures PROC FREQ ; PROC MEANS et PROC SORT, selon le langage SAS, et nous avons utilisé des tests prédéfinis selon le langage R studio pour des statistiques inférentielles.

### b) Comparaison par stade de sévérité

L'analyse par stade de sévérité a été faite en fusionnant plusieurs tables de données selon une variable principale nommée « stade » qui décrit les différents stades de sévérité de la maladie. Les différentes formalités mathématiques ont été mises en place pour le calcul du VEMS.

Nous avons utilisé des tests de normalité des variables :

- Le test de Student pour les variables qualitatives
- Le test de Chi2 pour les variables quantitatives
- Et un test de moyenne pour obtenir une estimation de la probabilité de la significativité des résultats.
- Le seuil de significativité a été fixé pour une valeur  $p < 0.005$ .

# **V. RESULTATS**

## V) RESULTATS

### 1) Description de la population :

La cohorte a débuté en janvier 2014 et à ce jour 1391 patients ont été analysés (gel de la base de données en juin 2015). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 4.

La cohorte est composée majoritairement d'hommes (910 hommes soit 65.4% de la population totale de l'étude). Pour 81% des patients (1125 patients), les premiers symptômes ont débuté entre 50 et 79 ans.

La plupart des patients de notre étude sont des fumeurs (1323 patients, 95.1%) dont 64 % sont ex-fumeurs et 36% fumeurs actifs.

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques et démographiques de la population totale.**

<b>Variables</b>		<b>n=1391</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexe</b>	Homme	910	(65,4)
	Femme	481	(34,6)
<b>Tabagisme</b>	Non –fumeur	68	(4,9)
	Fumeur actif	487	(35,8)
	Ex fumeur	873	(64,2)
<b>VEMS en % de la valeur prédite</b>	≥ 80 %	179	(12,9)
	50 - 80 %	750	(53,9)
	30 -50 %	369	(26,5)
	≤ 30 %	93	(6,7)
<b>Stade de la dyspnée à l'état basal selon MMRC</b>	0	137	(10)
	1	381	(27,9)
	2	428	(31,3)
	3	342	(25)
	4	80	(5,9)
<b>Toux</b>		794	(57,1)
<b>Expectoration</b>		569	(40,9)
<b>Douleur</b>		59	(4,2)
<b>Age début 1ers symptômes</b>	0 – 49	83	(6)
	50 – 59	275	(19,8)
	60 – 69	495	(35,6)
	70 – 79	355	(25,5)
	≤ 80	183	(13,2)
<b>Nombre d'exacerbation par an</b>	0	515	(37)
	1	456	(32,8)
	2	216	(15,5)
	3	138	(9,9)
	≥ 4	66	(4,7)
<b>IMC</b>	≤ 20	223	(16)
	20 – 25	480	(34,5)
	25 – 30	280	(20,1)
	≥ 30	408	(29,3)

De façon globale, plus de la moitié des patients fumeurs ont une consommation tabagique > 30 PA. La consommation tabagique est d'autant plus importante que les patients sont symptomatiques (*Tableau 5*).

**Tableau 5 : Caractéristiques du tabagisme en fonction du stade de sévérité.**

<b>Variabes</b>	<b>Léger</b> <b>n=179</b> <b>(%)</b>	<b>Modéré</b> <b>n=750</b> <b>(%)</b>	<b>Sévère</b> <b>n=369</b> <b>(%)</b>	<b>Très sévère</b> <b>n=93</b> <b>(%)</b>	<b>Total</b> <b>n=1391</b> <b>(%)</b>	<b>p</b>
<b>Tabagisme</b>	171 (95,5)	717 (95,6)	347 (94)	88 (94,6)	1323 (95)	0,7021
<b>Tabac actif</b>	81 (45,3)	266 (35,5)	113 (30,6)	27 (29)	487 (35,8)	0,0055
<b>Nombre PA</b>						
-<20 PA	16 (8,9)	50 (6,7)	11 (3)	1 (1,1)	78 (5,6)	0,0018
-20-29 PA	29 (16,2)	81 (10,8)	31 (8,4)	6 (6,5)	147 (10,6)	
-30-39 PA	58 (32,4)	207 (27,6)	112 (30,4)	22 (23,7)	399 (28,7)	
->40 PA	66 (36,9)	356 (47,5)	180 (48,3)	57 (61,3)	659 (47,4)	
<b>Cannabis</b>	6 (3,4)	17 (2,3)	4 (1,1)	3 (3,2)	30 (2,2)	0,2873

Le tableau 6 présente les différents motifs de consultation des patients BPCO. Près de la moitié des patients consultent pour un suivi de BPCO. 18% des patients consultent pour une suspicion de BPCO, 11.9% devant des symptômes respiratoires et 17.3% pour une autre pathologie respiratoire.

80.6% des patients BPCO sont adressés au pneumologue par leur médecin généraliste et 6.3% par le cardiologue.

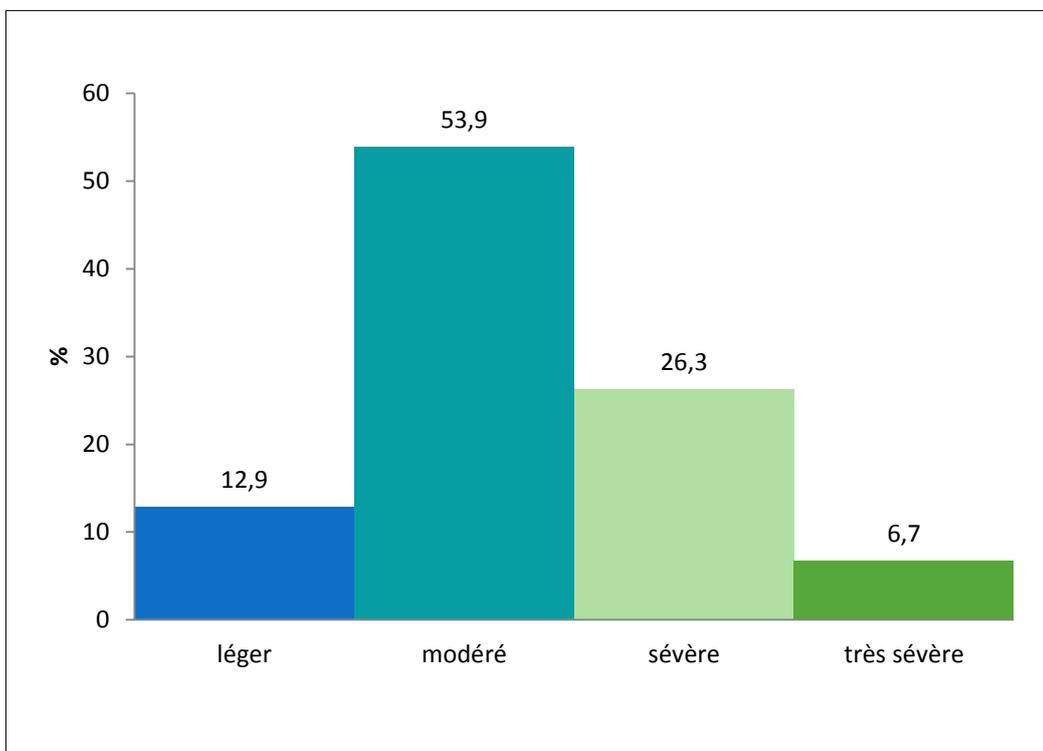
**Tableau 6 : Répartition des motifs de consultation des patients.**

<b>Motifs de consultation</b>	<b>n=1391</b>	<b>(%)</b>
<b>suspicion de BPCO</b>	250	(18)
<b>Suivi de BPCO</b>	660	(47,5)
<b>Bilan suite à un dépistage</b>	12	(0,86)
<b>Présence de symptômes respiratoires</b>	166	(11,9)
<b>Consultation à la demande du patient</b>	15	(1,1)
<b>Consultation pour une autre pathologie respiratoire</b>	241	(17,3)
<b>Consultation à la suite d'une hospitalisation pour exacerbation</b>	15	(1,1)
<b>Bilan préopératoire</b>	32	(2,3)

a) Présentation clinique :

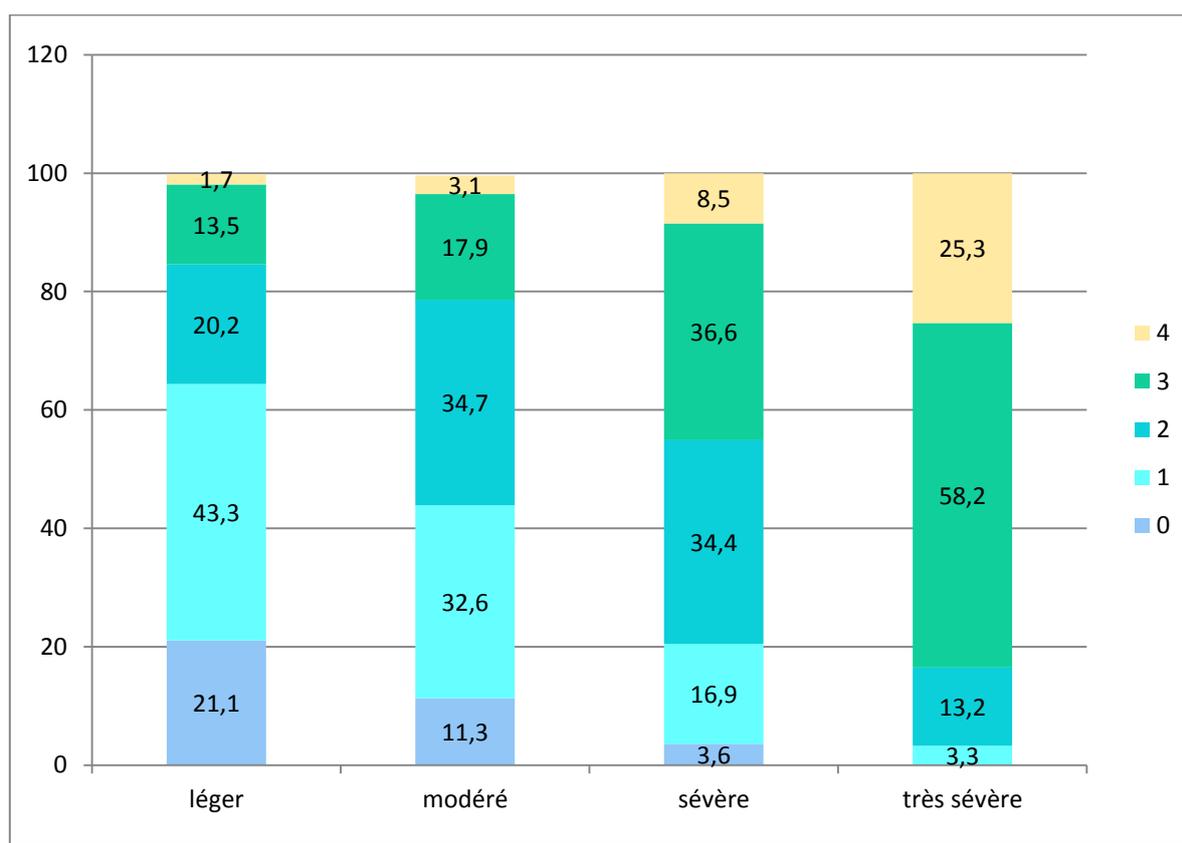
Sur le plan clinique, plus de la moitié des patients ont une BPCO modérée (n=750, soit 54%). 13% (n=179) une BPCO légère, 26% (n=369) une BPCO sévère et 7% (n=93) une BPCO très sévère (*Figure 10*).

**Figure 10 : Répartition de la population en fonction du stade de sévérité.**



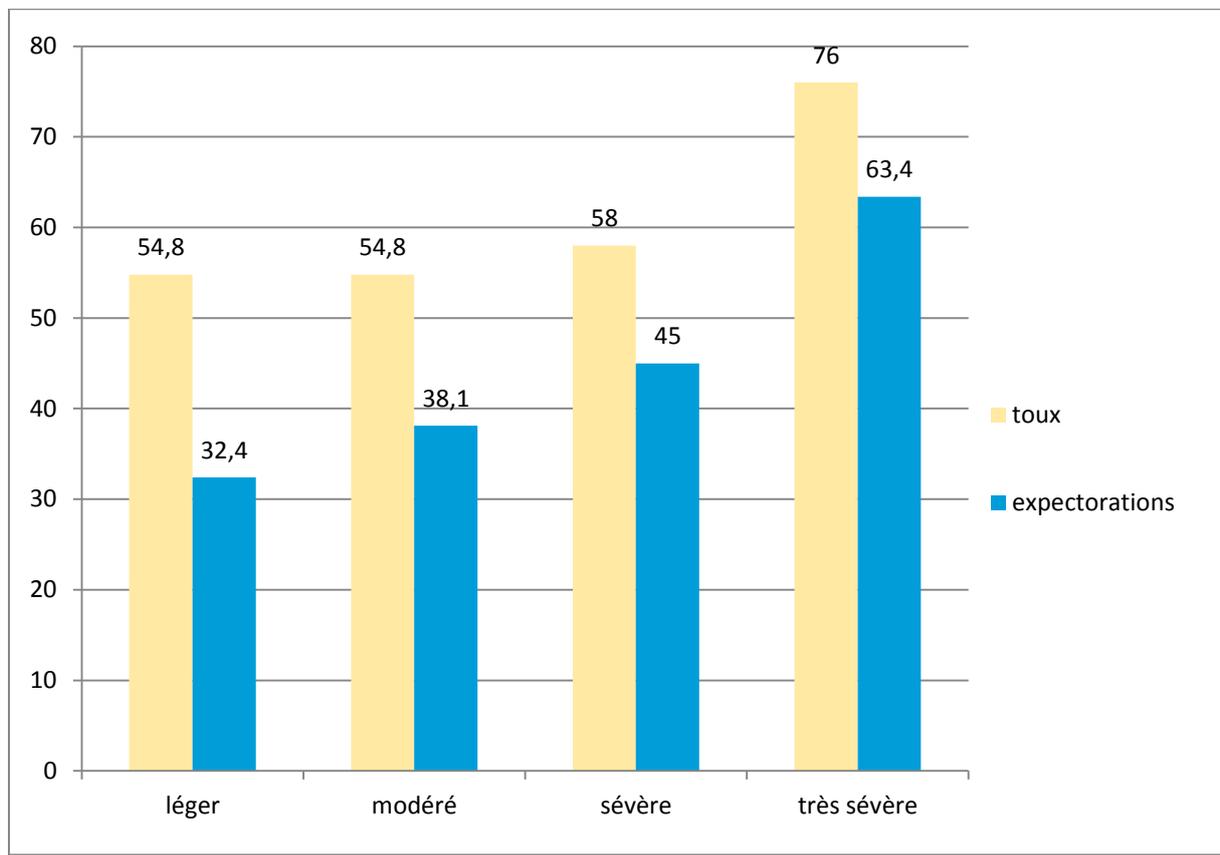
Les patients BPCO suivis en consultation par les pneumologues sont symptomatiques quel que soit le degré de sévérité de la maladie avec toutefois des symptômes plus fréquents et plus sévères pour les stades avancés. La dyspnée est quasiment constante dans notre population puisque 90% des patients ont une dyspnée de stade  $\geq 1$  selon l'échelle mMRC. Celle-ci est significativement plus sévère pour les stades sévères et très sévères ( $p < 0.00.1$ ). 31.3% des patients présentent une dyspnée de stade 2 selon l'échelle mMRC (*Tableau 4 et figure 11*).

**Figure 11 : Dyspnée en fonction du stade de sévérité de la BPCO.**



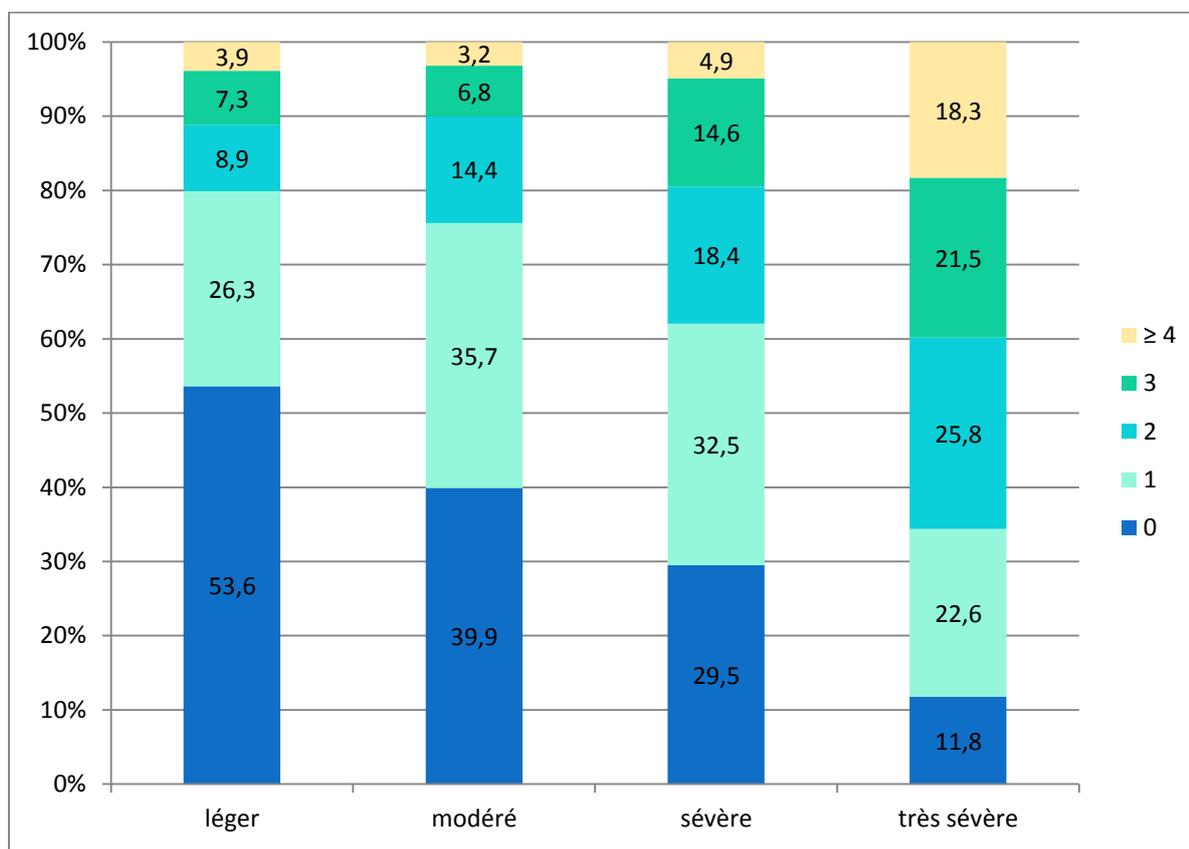
57 % des patients présentent une toux et 41% des expectorations chroniques (*Tableau 4 et figure 12*). Ces symptômes sont présents dès le stade léger, mais leur fréquence est significativement plus élevée pour les stades sévères et très sévères ( $p < 0.001$  pour les expectorations chroniques et  $p = 0.001$  pour la toux.)

**Figure 12 : Toux et expectorations en fonction du stade de sévérité.**



Plus d'un tiers des patients ne présentent pas d'exacerbation dans l'année (n=515, soit 37%). 20% des patients de stade léger (n= 36/179) présentent au moins 2 exacerbations par an. Ce pourcentage augmente avec le stade de sévérité : 24% dans le stade modéré (183/750), 38% dans le stade sévère (140/369) et 66% dans le stade très sévère (61/93),  $p < 0.001$ ) (Tableau 4 et figure 13).

**Figure 13 : Nombre d'exacerbations par an selon le stade de sévérité.**



b) Comorbidités

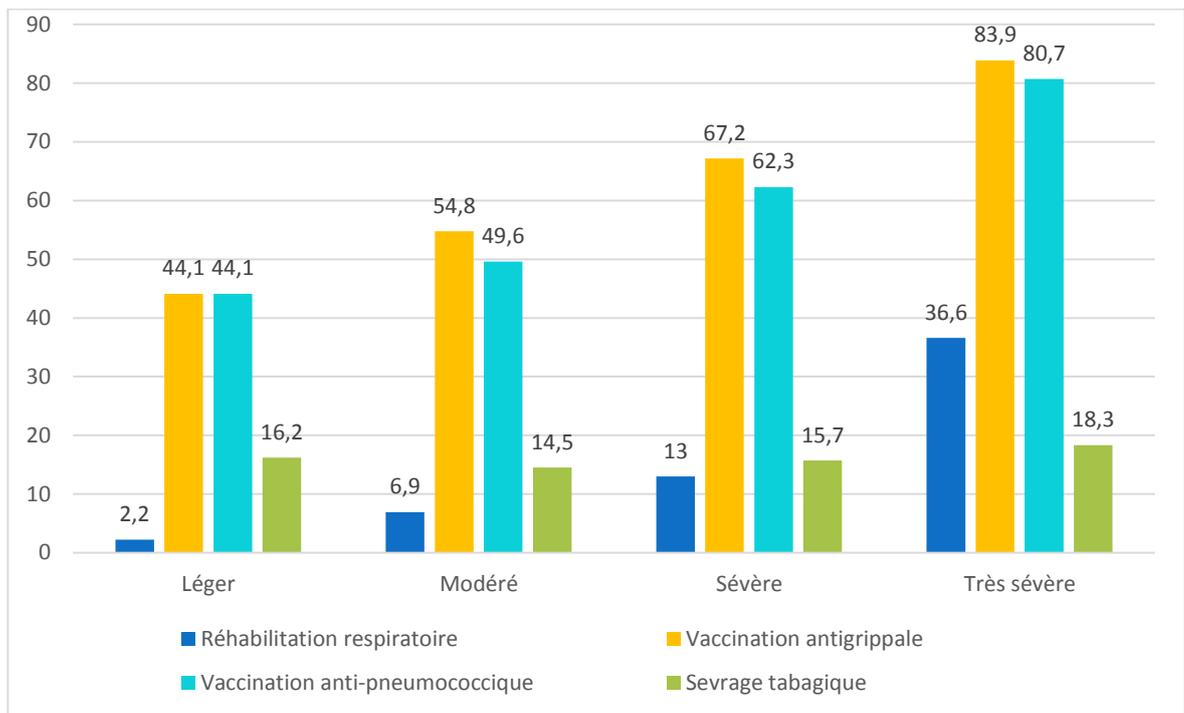
38% des patients présentent une HTA, 25% une dyslipidémie, 21% une cardiopathie ischémique et 13% un diabète. 19% des patients présentent un syndrome d'apnées du sommeil (dont 97 % de type obstructif). Enfin, l'anxiété est présente chez 19% des patients et la dépression 14% des patients. L'HTA, le SAS, la dépression et l'anxiété sont significativement plus présents dans les stades modérés et très sévères. L'asthme est associé à la BPCO dans 12% des cas et sa répartition selon la sévérité de la maladie ne diffère pas selon le stade de sévérité de la maladie (p=0.845). Le cancer est associé à la BPCO dès le stade léger et 17% des patients de la population totale ont un cancer (*Tableau 7*).

**Tableau 7 : répartition des comorbidités selon le stade de sévérité.**

Variables	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	Total	P
	n=179 (%)	n=750 (%)	n=369 (%)	n=93 (%)	n=1391 (%)	
<b>HTA</b>	46 (25,7)	307 (40,9)	140 (37,9)	39 (41,9)	532 (38,3)	0.002
<b>Dyslipidémie</b>	44 (24,6)	203 (27,1)	84 (22,8)	19 (20,4)	350 (25,2)	0.295
<b>Cardiopathie ischémique</b>	26 (14,5)	165 (22)	76 (20,6)	18 (19,4)	285 (20,5)	0.169
<b>Anxiété</b>	28 (15,6)	130 (17,3)	71 (19,2)	40 (43)	269 (19,3)	<0.001
<b>SAS</b>	48 (26,8)	163 (21,7)	41 (11,1)	5 (5,4)	257 (18,5)	<0.001
<b>Dépression</b>	23 (12,9)	100 (13,3)	50 (13,6)	26 (28)	199 (14,3)	0.002
<b>Cancer</b>	31 (17,3)	125 (16,7)	57 (15,5)	13 (14)	226 (16,3)	0.856
<b>Trouble du rythme</b>	13 (7,3)	122 (16,3)	46 (12,5)	13 (14)	194 (14)	0.014
<b>Diabète</b>	16 (8,9)	107 (14,3)	47 (12,7)	7 (7,5)	177 (12,7)	0.103
<b>Asthme</b>	21 (11,7)	94 (12,5)	42 (11,4)	9 (9,7)	166 (11,9)	0.845
<b>Athérome</b>	9 (5)	55 (7,3)	29 (7,9)	6 (10,8)	99 (5,8)	0.658
<b>Insuffisance cardiaque</b>	3 (1,7)	31 (5,1)	30 (8,1)	10 (0,7)	81 (5,8)	0.003
<b>DDB</b>	7 (3,9)	31 (4,1)	34 (9,2)	6 (6,5)	99 (5,6)	0.004
<b>Syndrome métabolique</b>	5 (2,8)	28 (3,7)	17 (4,6)	5 (5,4)	55 (4)	0.650
<b>AVC</b>	9 (5)	28 (3,7)	10 (2,7)	4 (4,3)	51 (3,7)	0.570
<b>Ostéoporose</b>	7 (3,9)	21 (2,8)	20 (5,4)	10 (10,8)	58 (4,2)	0.012
<b>HTAP</b>	1 (0,6)	11 (1,5)	11 (3)	12 (12,9)	35 (2,5)	<0.001
<b>Dénutrition</b>	1 (0,6)	7 (0,9)	15 (4,1)	9 (9,7)	32 (2,3)	<0.001

c) Prise en charge des patients BPCO

**Figure 14: Traitement non médicamenteux en fonction du stade de sévérité.**



- Sevrage tabagique

Le conseil minimal est prodigué chez 36% des patients tous stades de sévérité confondus, sans différence significative entre les différents stades ( $p=0.852$ ). Le sevrage tabagique est obtenu chez 15% des patients sans différence significative entre les stades ( $p=0.768$ ) (Figure 14). Une aide au sevrage tabagique est prescrite chez 9% des patients de la population totale. Parmi les patients ayant reçu le conseil minimal, 22% ont eu une aide au sevrage tabagique, alors que pour les patients n'ayant pas reçu le conseil minimal, une aide au sevrage tabagique est apportée chez 3% des patients (Tableau 8). Les substituts nicotiniques

sont prescrits chez 6.3% des patients, les autres moyens d'aide au sevrage tabagique sont anecdotiques (champix : 0.46% de la population soit 6 patients, zyban : 0.15% soit 2 patients, thérapie cognitivo-comportementale : 0.53% soit 7 patients, acupuncture 0.15% soit 2 patients, hypnose 0.53% soit 7 patients, magnétiseur : 0.08% soit 1 patient).

**Tableau 8 : Aide au sevrage tabagique selon le conseil minimal.**

<b>Variables</b>	<b><u>Conseil Minimal</u></b>		<b><u>Absence de Conseil Minimal</u></b>		<b>p</b>
	<b>Aide au sevrage tabagique</b>	<b>Absence Aide au sevrage tabagique</b>	<b>Aide au sevrage tabagique</b>	<b>Absence Aide au sevrage tabagique</b>	
<b>Léger (n=179)</b>	14/66 (21,2)	52/66 (78,8)	8/105 (7,6)	97/105 (92,4)	0,01
<b>Modéré (n=750)</b>	52/252 (20,6)	200/252 (79,4)	9/462 (2)	453/462 (98,1)	<0,001
<b>Sévère (n=369)</b>	29/127 (22,8)	98/127 (77,2)	4/217 (1,8)	213/217 (98,2)	<0,001
<b>Très sévère (n=93)</b>	8/31 (25,8)	23/31 (74,2)	2/57 (3,5)	55/57 (96,5)	0,002
<b>Total (n=1391)</b>	103/476 (21,3)	373/476 (78,4)	23/241 (2,7)	818/841 (97,3)	<0,001

- Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

59% des patients de la population totale sont vaccinés contre la grippe et 54% contre le pneumocoque. La couverture vaccinale augmente avec la sévérité de la maladie ( $p < 0.001$ ) (*Figure 14*).

- Réhabilitation respiratoire

10% des patients de la population totale sont adressés en réhabilitation respiratoire. Celle-ci est principalement réalisée en centre (dans 66% des cas). Le réentraînement à l'effort est réalisé chez 9% des patients. La réhabilitation respiratoire est davantage prescrite pour les stades très sévères avec une différence significative ( $p < 0.001$ ) (*Figure 14*).

- Traitement médicamenteux

75% des patients de la population totale ont une prescription de traitement au moment de la consultation avec le pneumologue. Au décours de la consultation avec le pneumologue, cette proportion de patients traités est évaluée à 79.3%. Les patients sont d'autant plus traités quand ils sont à un stade avancé de leur BPCO ( $p < 0.001$ ) (*Tableau 9*).

**Tableau 9 : Traitement en cours avant la consultation avec le pneumologue et traitement prescrit par le pneumologue en fonction du stade de sévérité de la BPCO.**

Variables	Léger	Modéré	Sévère	Très sévère	Total	P
	n=179	n=750	n=369	n=93	n=1391	
Traitement en cours	114 (63,7)	539 (71,9)	311 (84,3)	83 (89,3)	1047 (75,3)	<0,0001
Traitement prescrit par pneumologue	124 (69,3)	573 (76,4)	320 (86,7)	86 (92,4)	1103 (79,3)	<0,0001

Parmi les patients qui recevaient un traitement avant la consultation avec le pneumologue, 7% d'entre eux ont eu un arrêt de traitement. Inversement, 39% des patients ont eu une instauration de traitement alors qu'ils n'en recevaient pas avant la consultation. Dans les stades légers, les traitements sont arrêtés chez 11% des patients et un traitement est introduit chez 35% des patients. Dans les stades très sévères, les traitements sont arrêtés chez 1% des patients et 40% des patients ont eu une instauration de traitement médicamenteux (*Tableau 10*).

**Tableau 10 : Traitement prescrit par le pneumologue en fonction du traitement au moment de la consultation.**

<b>Variables</b>	<b><u>Traitement en cours</u></b>		<b><u>Absence de traitement en cours</u></b>		<b>P</b>
	<b>traitement prescrit par pneumologue</b>	<b>absence de traitement prescrit par pneumologue</b>	<b>traitement prescrit par pneumologue</b>	<b>absence de traitement prescrit par pneumologue</b>	
<b>Léger</b>	101/114 (88,6)	13/114 (11,4)	23/65 (35,4)	42/65 (69,6)	<0,001
<b>Modéré</b>	507/539 (94,1)	32/539 (5,9)	66/211 (31,3)	145/211 (68,7)	<0,001
<b>Sévère</b>	280/311 (90)	31/311 (10)	40/58 (69)	18/58 (31)	<0,001
<b>Très sévère</b>	82/83 (98,8)	1/83 (1,2)	4/10 (40)	6/10 (60)	<0,001
<b>Total</b>	970/1047 (92,7)	77/1047 (7,4)	133/344 (38,7)	211/344 (61,3)	<0,001

Les BD CDA sont prescrits chez 57% des patients. Tous stades de sévérité confondus, le salbutamol est le plus souvent prescrit (38% des cas), la terbutaline et le combivent sont prescrits dans moins de 5% des cas. L'ipratropium est quant à lui prescrit dans 13% des cas.

(Tableau 11)

**Tableau 11 : Traitement BD CDA selon le stade de sévérité.**

<b>Variables</b>	<b>Léger n=179</b>	<b>Modéré n=75</b>	<b>Sévère n=369</b>	<b>Très Sévère n=93</b>	<b>Total n=1391</b>	<b>p</b>
<b>BD CDA</b>	94 (53)	374 (50,1)	233 (63,3)	86 (92,4)	787 (56,6)	
<b>Salbutamol</b>	69 (39)	270 (36)	143 (38,9)	48 (51,6)	530 (38,1)	0,004
<b>Ipratropium</b>	21 (11,7)	76 (10,3)	59 (16)	19 (20,4)	175 (12,6)	0,004
<b>terbutaline</b>	3 (1,7)	23 (3,1)	22 (6)	15 (16,1)	63 (4,5)	<0,001
<b>combivent</b>	1 (0,6)	5 (0,7)	9 (2,4)	4 (4,3)	19 (1,4)	0,005

Les BD LDA sont prescrits chez 44% des patients, avec une prescription plus fréquente pour l'indacatérol (28%). Le tiotropium représente 9% des BD LDA et le salmétérol 2% (Tableau 12).

**Tableau 12 : Traitement BD LDA selon le stade de sévérité.**

<b>Variables</b>	<b>Léger n=179 (%)</b>	<b>Modéré n=750 (%)</b>	<b>Sévère n=369 (%)</b>	<b>Très Sévère n=93 (%)</b>	<b>Total n=1391 (%)</b>	<b>P</b>
<b>BD LDA</b>	58 (32,4)	343 (45,7)	172 (46,6)	40 (43)	613 (44,1)	
<b>Indacatérol</b>	35 (19,6)	222 (29,6)	106 (28,7)	19 (20,4)	382 (27,5)	0,019
<b>Tiotropium</b>	13 (7,3)	65 (8,7)	37 (10)	8 (8,6)	123 (8,8)	0,745
<b>Formoterol</b>	7 (3,9)	35 (4,7)	21 (5,7)	8 (8,6)	71 (5,1)	0,329
<b>Salmeterol</b>	2 (1,1)	13 (1,7)	5 (1,4)	2 (2,2)	22 (1,6)	0,879
<b>Glycopyrronium</b>	1 (0,6)	8 (1,1)	3 (0,8)	3 (3,2)	15 (1,1)	0,193

Les CSI seuls sont prescrits chez 6% de la population et les associations fixes chez 29% des patients (l'association fluticasone-salmétrérol représentant plus de la moitié des prescriptions de traitement combiné). 1.4% des patients reçoivent des corticoïdes par voie générale (Tableau 13).

**Tableau 13 : Traitement corticoïdes selon le stade de sévérité.**

<b>Variables</b>	<b>Léger n=179 (%)</b>	<b>Modéré n=750 (%)</b>	<b>Sévère n=369 (%)</b>	<b>Très Sévère n=93 (%)</b>	<b>Total n=1391 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Corticoïdes inhalés</b>	2 (1,1)	36 (4,8)	36 (9,8)	10 (10,8)	84 (6,1)	
<b>Budésonide</b>	2 (1,1)	22 (2,9)	16 (4,3)	4 (4,3)	44 (3,2)	0,201
<b>Béclométasone</b>	0	4 (0,5)	5 (1,4)	3 (3,2)	12 (0,9)	0,022
<b>Fluticasone</b>	0	10 (1,3)	15 (4,1)	3 (3,2)	28 (2)	0,003
<b>Associations Fixes</b>	30 (16,8)	183 (24,4)	139 (37,7)	46 (49,5)	398 (28,6)	
<b>Fluticasone-Salmétérol</b>	17 (9,5)	109 (14,5)	74 (20,1)	25 (26,9)	225 (16,2)	0,002
<b>Budésonide-Formotérol</b>	11 (6,2)	58 (7,7)	49 (13,3)	17 (18,3)	135 (9,7)	0,003
<b>Béclométasone-Formotérol</b>	2 (1,1)	16 (2,1)	16 (4,3)	4 (4,3)	38 (2,7)	0,008
<b>Corticoïdes par voie générale</b>	1 (0,6)	7 (0,9)	6 (1,6)	5 (5,4)	19 (1,4)	0,004

La théophylline est prescrite de façon anecdotique

## 2) Analyse des patients BPCO selon leur stade de sévérité

### a) Stade léger

- Sevrage tabagique

Le sevrage tabagique a été obtenu chez 16 % des patients (*Figure 14*). 16 % des patients avaient déjà tenté d'arrêter de fumer au moins une fois. Le conseil minimal a été réalisé chez 39% des patients. Une aide au sevrage tabagique a été prescrite chez 12% des patients. Parmi les patients ayant reçu le conseil minimal, 21% ont eu une aide au sevrage tabagique (*Tableau 8*). Une substitution nicotinique a été prescrite chez 7% des patients, elle concerne 58% des patients ayant reçu le conseil minimal.

- Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

Les vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique ont été réalisées chez 44.1% des patients (*Figure 14*).

- Réhabilitation respiratoire

2.2% des patients ont bénéficié d'une réhabilitation respiratoire. Celle-ci a été réalisée en centre dans 75% des cas et en réseau dans 25% des cas. 2.8% des patients BPCO ont bénéficié d'un programme de réentraînement à l'effort (*Figure 14*).

- Traitement médicamenteux

53% des patients reçoivent des BD CDA (Tableau 11).

33% sont traités par BD LDA en traitement de fond (Tableau 12) et 16.8% reçoivent une association fixe (dont 1.7% ayant présenté au moins 2 exacerbations par an, 11.2% présentent une toux et 5% des expectorations) (Tableaux 13 et 14).

b) Stade modéré

- Sevrage tabagique

Pour 14.5% des patients, il existe une tentative de sevrage tabagique antérieure. Le conseil minimal a été délivré chez 35% des patients. Le sevrage tabagique a été obtenu chez 14.5% des patients (*Figure 14*). 8 % des patients ont eu une aide au sevrage tabagique. Parmi les patients ayant reçu le conseil minimal, 21% ont eu une aide au sevrage tabagique (*Tableau 8*). Les substituts nicotiques étaient prescrits chez 5% des patients (concerne 90% des patients qui ont reçu le conseil minimal).

- Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

55% des BPCO de stade modéré, ont été vaccinés contre la grippe et 50% contre le pneumocoque (*Figure 14*).

- Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire a été réalisée chez 7% des patients (*Figure 14*). Parmi ces patients, la réhabilitation a été réalisée en centre dans 74% des cas, en réseau dans 18% des cas. Le réentraînement à l'effort a été réalisé chez 7% des patients.

- Traitement médicamenteux

La moitié des patients ayant une BPCO modérée reçoivent des BD CDA avec une prescription majoritaire pour le salbutamol (36%) (*Tableau 11*).

46% des patients sont traités par BD LDA, dont 30% par indacatérol et 9% par tiotropium (*Tableau 12*).

Les associations fixes sont prescrites dans 24% des cas (fluticasone-salmétérol : 15%) et les CSI seuls pour 5% des patients (*Tableau 13*).

Parmi les patients recevant une association fixe, 2.1% ont présenté au moins 2 exacerbations par an, 12.9% présentent une toux et 9.3% des expectorations (*Tableau 14*).

c) Stade sévère

- Sevrage tabagique

18 % des patients ont tenté d'arrêter de fumer antérieurement. Le conseil minimal est délivré chez 37% des patients. Une aide au sevrage tabagique est proposée chez 9.5% des patients. Parmi les patients ayant reçu le conseil minimal, l'aide au sevrage tabagique est apportée chez 23% des patients (*Tableau 8*). 7% des patients ont une substitution nicotinique (concerne 83% des patients ayant reçu le conseil minimal). Le sevrage tabagique est obtenu chez 16% des patients (*Figure 14*).

- Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

La vaccination antigrippale a été réalisée chez 67.2% des patients et la vaccination anti-pneumococcique chez 62.3% des patients (*Figure 14*).

- Réhabilitation respiratoire

13% des patients ont bénéficié d'une réhabilitation respiratoire. Celle-ci a été réalisée en centre dans 66% des cas, et en réseau dans 26% des cas. Le réentraînement à l'effort a été réalisé chez 12.5% des patients (*Figure 14*).

- Traitement médicamenteux

Pour les patients de stade sévère, les BD CDA sont prescrits chez 63% des patients (salbutamol : 39%, ipratropium 16%) (*Tableau 11*).

47% des patients ont un traitement par BD LDA dont 29% sont traités par indacatérol et 10% par tiotropium (*Tableau 12*).

Les CSI sont prescrits chez 11% des patients et les associations fixes chez 38% des patients (*Tableau 13*).

Parmi les patients recevant une association fixe, 4.6% ont présenté au moins 2 exacerbations par an, 22% présentent une toux et 16.5% des expectorations (*Tableau 14*).

d) Stade très sévère

- Sevrage tabagique

15% des patients présentant une BPCO très sévère ont tenté d'arrêter de fumer antérieurement. Le conseil minimal est délivré chez 35 % des patients. Une aide au sevrage tabagique est apportée pour 11% des patients. Parmi les patients ayant reçu le conseil minimal, 26% ont bénéficié d'une aide au sevrage tabagique (*Tableau 8*). Les substituts nicotiques sont prescrits chez 11% des patients (concerne 80% des patients ayant reçu le conseil minimal). Le sevrage tabagique est obtenu pour 18 % des patients (*Figure 14*).

- Vaccination antigrippale et anti-pneumococcique

83.9% et 80.7% des patients ont respectivement été vaccinés contre la grippe et contre le pneumocoque (*Figure 14*).

- Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire est réalisée chez 36.6% des patients présentant une BPCO très sévère. Celle-ci a été réalisée en centre dans 52% des cas, et en réseau dans 42% des cas. Le réentraînement à l'effort a été réalisé chez 28% des patients (*Figure 14*).

- Traitement médicamenteux

Les patients présentant une BPCO très sévère reçoivent un traitement par BD CDA pour 92% d'entre eux. Le salbutamol étant utilisé dans 52% des cas, l'ipratropium dans 20% des cas et la terbutaline dans 16% des cas (*Tableau 11*).

43% des patients sont traités par BD LDA (*Tableau 12*).

5% des patients reçoivent une corticothérapie par voie générale.

Les associations fixes sont prescrites pour la moitié des patients (*Tableau 13*).

Parmi les patients recevant une association fixe, 13% ont présenté au moins 2 exacerbations par an, 40.9% présentent une toux et 34.1% des expectorations (*Tableau 14*).

e) Associations fixes selon les symptômes respiratoires et les exacerbations

Parmi les patients traités par association fixe (de type budésonide-formotérol), dans le stade léger, 27 % d'entre eux sont exacerbateurs fréquents. Cette proportion de patients représente 28% dans le stade modéré, 35% dans le stade sévère et 77% dans le stade très sévère (*Tableau 14*).

**Tableau 14 : Associations fixes (Budésonide-Formotérol) selon le nombre d'exacerbations par an.**

<b>Patients traités par Budésonide-Formotérol</b>	<b>≥2 exacerbations/an</b>	<b>P</b>
<b>Léger (n=179)</b>	3/11 (27,3)	0,103
<b>Modéré (n=750)</b>	16/58 (27,6)	0,223
<b>Sévère (n=369)</b>	17/49 (34,7)	0,275
<b>Très sévère (n=93)</b>	13/17 (76,5)	0,134

Parmi les patients traités par association fixe dans le stade léger, 20% d'entre eux présentent une toux et 16% des expectorations chroniques. Dans le stade très sévère, la moitié des patients sous associations fixes présentent une toux et des expectorations chroniques (Tableau 15).

**Tableau 15 : Fréquence des associations fixes en fonction des symptômes respiratoires.**

<b>Variables</b>	<b>Toux</b>	<b>p</b>	<b>Expectorations</b>	<b>P</b>
<b>Léger (n=179)</b>	20/98 (20,4)	0.151	9/58 (15,5)	0.758
<b>Modéré (n=750)</b>	97/411 (23,6)	0.575	70/286 (24,5)	0.97
<b>Sévère (n=369)</b>	81/214 (37,9)	0.933	61/166 (36,8)	0.741
<b>Très sévère (n=93)</b>	38/71 (53,5)	0.16	32/59 (54,4)	0.225

# **VI. DISCUSSION**

## VI) DISCUSSION

Les caractéristiques générales des patients de notre cohorte sont conformes aux connaissances de la maladie en ce qui concerne l'âge, le sexe, et l'exposition aux facteurs de risque tels que le tabac. En effet, notre cohorte est composée de 2/3 d'hommes et 1/3 de femmes, les premiers symptômes débute principalement après 50 ans. Le tabagisme est un facteur de risque considérable puisqu'il est présent chez 95% de la population totale avec une consommation importante (plus de la moitié des fumeurs ont un tabagisme cumulé supérieur à 30 PA) et un tabagisme actif encore élevé (chez 36% de la population). Les principales classes de sévérité suivies en consultation de pneumologie sont les stades modérés (54%) et sévères (26%)

Sur le plan clinique, les patients BPCO suivis en consultation par les pneumologues sont symptomatiques quel que soit le degré de sévérité de la maladie avec toutefois des symptômes plus fréquents et plus sévères pour les stades avancés.

Les comorbidités associées à la BPCO sont fréquentes, particulièrement en ce qui concerne les pathologies cardio-vasculaires et les pathologies anxio-dépressives.

Concernant la prise en charge de la BPCO, notre étude montre qu'il existe des discordances entre les recommandations de bonnes pratiques de la SPLF, et la pratique clinique en état stable et en vraie vie.

Nous avons choisi de nous référer aux recommandations de bonnes pratiques de la Société de Pneumologie de Langue Française de 2007, mises à jour en 2009 puis en 2014 conjointement avec l'HAS, car les recommandations GOLD 2011, restent encore peu utilisées en France et controversées.

D'autres études françaises ou étrangères ont fait ce même constat face à la prise en charge de la BPCO, qui n'est pas toujours en accord avec les recommandations.

C'est le cas d'une étude Américaine dont l'objectif principal était d'évaluer l'adhésion des différents médecins (pneumologues ou généralistes) aux recommandations pour la prise en charge de la BPCO en état stable. Les patients étaient classés en 2 groupes (traitement concordant avec les recommandations ou traitement non concordant avec les recommandations). 43.6% des patients ne recevaient pas de traitement en concordance avec les recommandations, sans différence significative entre les 2 groupes sur l'âge, le sexe ou les comorbidités [56].

Dans une autre étude, en Italie, les résultats sont semblables. 62% des patients avec un diagnostic confirmé de BPCO ( $VEMS/CVF < 70\%$ ) avaient un traitement inapproprié selon les recommandations. [57].

- Sevrage tabagique

Concernant le sevrage tabagique, nos résultats sont très décevants. Ceci l'est d'autant plus que le sevrage tabagique reste le point le plus important dans la prise en charge de la BPCO et qu'il est le seul traitement à pouvoir influencer l'histoire naturelle de la BPCO [39].

Notre étude a révélé que le sevrage tabagique n'était obtenu que chez 15% des patients sans différence significative entre les différents stades de sévérité et le que conseil minimal n'était prodigué que chez 36% des patients.

36% des patients de notre population poursuivent un tabagisme actif avec une consommation élevée quel que soit le stade de sévérité de la maladie. La proportion du tabagisme actif est plus faible dans les formes sévères et très sévères que dans les formes légères et modérées de la maladie. Dans la cohorte de Roche et al. Les résultats sont similaires, 36% des patients BPCO suivis par les pneumologues ont également un tabagisme actif [58]. Dans la cohorte Initiatives BPCO, ce taux est plus faible, avec 25% de fumeurs actifs [54]. Dans une autre étude de Roche et al. [59], 26% des patients poursuivaient un tabagisme actif avec une fréquence plus élevée pour les BPCO légères. De même, le taux de sevrage tabagique était plus élevé pour les formes très sévères. Ceci peut être lié au fait que la sévérité des symptômes, plus importante dans les stades très sévères, constitue une incitation à arrêter le tabagisme. Une autre explication suggérée par N. Roche face à ce constat était la possibilité d'un effet « survivant sain » : les patients les plus sévères poursuivant leur tabagisme tendraient à mourir plus vite, et donc à être sous-représentés. Concernant les moyens d'aide au sevrage tabagique, dans cette étude, les substituts nicotiques et les thérapies comportementales étaient nettement plus souvent proposés que dans notre étude.

Dans notre étude, 6.3% de la population avaient des substituts nicotiques et seuls 7 patients avaient eu une thérapie comportementale alors que dans l'étude de Roche, les substituts nicotiques étaient prescrits chez 41% des patients et les thérapies comportementales chez 29% des patients.

En médecine générale, Price, retrouvait également une prévalence élevée du tabagisme actif aussi bien dans la population totale étudiée que dans le sous-groupe de BPCO modérée (environ 30% dans les 2 groupes) [60].

Ces résultats montrent combien il est important d'insister sur le conseil minimal qui doit être renouvelé à chaque consultation et sur l'importance d'adresser les patients en consultation de tabaccologie.

Pour tenter d'expliquer ces taux importants de tabagisme actif, Wilson suggérait dans son étude que l'anxiété et la dépression étaient des comorbidités très fréquentes dans la BPCO et pouvaient avoir un impact négatif sur le sevrage tabagique [61]. Dans notre étude, l'anxiété est associée à la BPCO chez 19% des patients et la dépression chez 14% des patients.

Selon une étude Canadienne visant à évaluer les prescriptions des pneumologues et à les comparer selon les perceptions des patients et selon les recommandations, il a été mis en évidence que les patients ne percevaient pas l'importance du sevrage tabagique. Les patients disaient ne pas avoir été suffisamment informés sur leur maladie et sur l'impact du sevrage

tabagique sur leur fonction respiratoire. Dans cette étude, 32% des patients poursuivaient leur tabagisme activement [62].

A noter que 2.2% de la population totale de notre étude consomme du cannabis mais que cette exposition n'a pas été recherchée chez 43% des patients. Il s'agit pourtant d'un véritable facteur de risque qui doit être systématiquement recherché.

- Vaccinations

Seuls 59% des patients sont vaccinés contre la grippe et 54% contre le pneumocoque avec des taux de vaccinations plus importants pour les stades sévères et très sévères

Elles ne sont réalisées que dans moins de la moitié des cas pour les stades légers mais sont d'autant plus réalisées que la maladie est à un stade avancé. En effet, pour des stades très sévères, elles sont réalisées dans plus de 80% des cas. Pourtant, la vaccination antigrippale est recommandée à tous les stades de la BPCO [38].

On observe d'importantes variations entre les différentes études réalisées en vraie vie concernant les taux de vaccination. Dans la cohorte de Jebrak pour Initiatives BPCO, les taux de vaccinations étaient plus faibles que dans notre cohorte. 50.4% des patients tous stades confondus étaient vaccinés contre la grippe alors que la vaccination anti-pneumococcique n'était réalisée que pour 27% des patients [54]. Dans son étude N. Roche retrouvait des taux de vaccinations proches des nôtres pour la vaccination antigrippale (60%) mais plus faibles pour la vaccination anti-pneumococcique (30%) réalisées par les pneumologues. Dans cette étude, les taux de vaccination étaient plus élevés chez les patients suivis par les médecins

généralistes (75.4% pour la vaccination antigrippale et 48.1% pour la vaccination anti-pneumococcique) [58].

Au Canada, les taux de vaccinations antigrippales et anti-pneumococciques sont certes plus importants mais restent sub-optimaux. 81% des patients BPCO avaient une vaccination antigrippale et 70% des patients avaient une vaccination anti-pneumococcique [62]. En Allemagne, seule une faible proportion de patients, ayant une BPCO modérée et sévère à très sévère, recevait une vaccination antigrippale de façon annuelle (respectivement 40% et 50%). Pour expliquer ces faibles taux de vaccination par les médecins pneumologues, il était évoqué dans cette étude que celles-ci étaient plutôt réalisées par les médecins généralistes [63].

- Réhabilitation respiratoire

Seulement 10% des patients de notre étude sont adressés en réhabilitation respiratoire. Celle-ci étant significativement plutôt réservée aux stades très sévères, alors que son bénéfice est prouvé à tous les stades de la maladie [64, 46]. Seulement 7% des patients de stade modéré et 13% des patients de stade sévère ont bénéficié d'une réhabilitation respiratoire. Ces faibles taux de réhabilitation sont d'autant plus surprenant que la dyspnée est présente à tous les stades de sévérité avec un impact sur la vie quotidienne (90% de la population totale présente une dyspnée  $\geq 1$  sur l'échelle mMRC) et que l'indication de la réhabilitation respiratoire est essentiellement basée sur la dyspnée dans la vie quotidienne [44].

Une sous-utilisation de la réhabilitation a également été mise en évidence dans d'autres études. Dans la cohorte Initiatives BPCO, celle-ci n'était prescrite que dans 9.8% des cas où elle était indiquée et comme dans notre étude, elle semblait plus réservée aux formes sévères,

puisqu'elle était prescrite chez 6.4% des patients de stade modéré, 9.6% des stades sévères et 20.6% des stades très sévères [54]. De même, au Canada, la réhabilitation semble également négligée avec seulement 24% de patients BPCO ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire avec là aussi un pourcentage plus important pour les patients les plus sévères. Lorsque les patients étaient interrogés, 13% ne connaissaient pas la réhabilitation respiratoire [62].

Pour tenter d'expliquer cette sous-utilisation de la réhabilitation respiratoire G. Jebrak évoque la possibilité d'un nombre insuffisant de structures pouvant accueillir les patients pour de la réhabilitation respiratoire et des délais d'attente pouvant être dissuasifs ; les circuits sont méconnus ; et les contraintes pratiques pour les patients peuvent aussi être source de sous-utilisation [54]. Dans une étude Suisse, la réhabilitation respiratoire a été proposée à 42% des patients, mais seulement 27% ont accepté de la faire [64].

En revanche, les résultats de la réhabilitation respiratoire en termes de qualité de vie et de capacité d'effort sont pourtant supérieurs aux médicaments. Ce traitement est l'un des plus efficaces dont nous disposons au cours de la BPCO et il doit être plus largement proposé [46]. Le développement de réseaux et de structures d'accueils est une priorité pour la prise en charge de ces patients.

- Traitement médicamenteux

Les bronchodilatateurs sont les médicaments de première intention dans la BPCO, mais notre étude relève un défaut de prescription des BD CDA, normalement recommandés à tous les stades de la maladie. Seulement 57% des patients de notre étude disposent d'un traitement par BD CDA à la demande. En ce qui concerne les BD LDA, recommandés de façon systématique à partir du stade modéré, ils ne sont prescrits que chez moins de la moitié des patients (44%). Dans la cohorte « Initiatives BPCO » 20% des patients ne recevaient pas de traitement par bronchodilatateur. Dans cette étude, la fréquence de prescription des BD LDA augmentait avec la sévérité, mais 28% des patients de stade modéré, 15% au stade sévère et 5% au stade très sévère, n'en recevaient pas [54]. En revanche, de façon étonnante, dans notre étude, la prescription des BD LDA est plus faible dans les stades très sévères que dans les stades modérés et sévères.

Parmi les BD LDA, les 2 principaux traitements prescrits dans notre étude, étaient l'indacatérol et le tiotropium. Les recommandations ne privilégient pas un traitement plutôt qu'un autre parmi chaque classe thérapeutique. Le dispositif d'inhalation ou les habitudes de chaque prescripteur peuvent expliquer ces résultats. Par ailleurs, on remarque que l'indacatérol est significativement moins prescrit dans les stades très sévères (20%,  $p=0.019$ ). L'un des effets secondaires de ce traitement peut être la survenue d'une toux. Or, ces patients sont déjà plus susceptibles de présenter une toux (64% des patients très sévères présentent une toux). Enfin, le glycopyrronium est un médicament qui a été récemment mis sur le marché, ce qui peut expliquer ces faibles taux de prescription (1% de la population totale).

En ce qui concerne les CSI, notre étude relève une sur-prescription de CSI seuls ou en association fixe avec un BD LDA pour les stades légers et modérés. En effet, respectivement 17% et 24% des patients présentant une BPCO légère et modérée reçoivent un traitement par association fixe alors que ce traitement n'est indiqué qu'à partir des stades sévères chez les patients présentant des exacerbations répétées ( $\geq 2$  exacerbations/an [38]). Par ailleurs, les CSI seuls sont prescrits chez 6% de la population totale alors qu'ils n'ont aucune indication dans le traitement de la BPCO. De même, les corticoïdes par voie générale ne sont pas indiqués au long cours dans la BPCO et sont pourtant prescrits chez 1.4% de la population. Dans la cohorte « Initiatives BPCO », globalement 70% des patients étaient traités par CSI dont 59% des patients ayant un VEMS  $> 50\%$  et 80% des patients aux stades sévères et très sévères. Dans cette étude, la grande majorité des CSI étaient prescrits en dehors d'une association fixe (71% n'émanant de pneumologues) [54].

De même, dans la cohorte de Roche et al., les CSI étaient très fréquemment utilisés (75%), en association fixe ou hors association alors qu'à peine 45% des patients présentaient une BPCO sévère ou très sévère [59].

Dans l'étude ECLIPSE, il a été mis en évidence un sous-groupe de patients dits exacerbateurs fréquents ( $\geq 2$  exacerbations par an), indépendant du stade de sévérité de la maladie pour lesquels un traitement par CSI était indiqué. Ce sous-groupe de patients représentait 22% des patients dans le stade 2, 33% dans le stade 3 et 47% dans le stade 4 [9]. Dans notre cohorte, 20% des patients du stade léger ont présenté des exacerbations fréquentes, 24% dans le stade modéré, 38% dans le stade sévère et 66% dans le stade très sévère. Dans cette étude, il a également été montré que la fréquence des exacerbations était relativement stable dans le temps, en particulier pour les patients qui n'avaient présenté aucune exacerbation. Cette étude laisse donc à penser qu'il n'y a pas de nécessité de « sur-traiter » les

patients qui ont certes une BPCO très sévère mais qui ne présentent pas d'exacerbation. Ce sous-groupe de patients dits exacerbateurs fréquents peut apparaître à n'importe quel stade de sévérité de la maladie, or, les recommandations ne proposent uniquement un traitement associant un corticoïde inhalé pour les stades 3 ou 4 avec exacerbations fréquentes.

L'étude Italienne de Corrado et al., suggérait que si les exacerbations étaient prises en compte, on pouvait justifier, en partie, la « sur-prescription » de CSI. 62% des patients avaient un traitement « inapproprié » dont 55% étaient sur-traités. Pour les patients BPCO de stade modéré, le pourcentage de « traitement excessif » augmentait significativement pour les patients présentant 1 exacerbation par an (79%) ou  $\geq 2$  exacerbations par an (84%) par rapport aux patients qui ne présentaient pas d'exacerbation (74%) ( $p=0.0022$ ) [57]. Dans notre étude, celle-ci, n'est pas corrélée au nombre d'exacerbations par an pour les stades légers, modérés et sévères. Parmi les patients sous association fixe de type Budésonide-Formotérol, seul un tiers des patients est exacerbateur fréquent. Autrement dit, la prescription d'association fixe n'est pas justifiée chez 2/3 de ces patients. Dans les stades très sévères, il semblerait que leur prescription soit plus en rapport avec les exacerbations fréquentes puisque 77% des patients recevant une association fixe sont exacerbateurs fréquents. Dans l'étude de Jebrack, c'est le même constat, la prescription de CSI était paradoxalement plus fréquente chez ceux ayant des exacerbations peu fréquentes. 62% des patients ayant des exacerbations peu fréquentes recevaient des CSI tandis que seuls 38% des patients ayant plus de 2 exacerbations en recevaient [54]. De même, dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la prescription d'associations fixes et les symptômes respiratoires chez les patients légers et modérés pouvant expliquer leur sur-prescription.

Cependant, la sur-prescription de CSI n'est pas sans risque chez les patients BPCO et peut avoir des conséquences importantes. Les patients BPCO sont plus à risque de pneumonies et l'utilisation des corticoïdes peut encore augmenter ce risque [47]. Le risque de pneumonie augmente avec la dose de CSI, et avec l'utilisation du fluticasone 1000 µg/jour (ou équivalent). Dans une large cohorte Québécoise de plus de 160 000 patients BPCO, il a été retrouvé que l'utilisation des CSI était associée à une augmentation significative de 69% de pneumonie sévère (conduisant à une hospitalisation ou à un décès) [65].

Par ailleurs, les patients BPCO sont plus susceptibles d'être plus âgés et d'avoir plus de comorbidités pour lesquelles ils reçoivent plusieurs traitements ce qui les rend plus vulnérables aux potentiels effets secondaires des CSI. Leur utilisation peut ainsi exposer ces patients à une augmentation du risque d'effets secondaires tels que les pneumonies, l'ostéoporose et le risque de fractures, le diabète, les cataractes, les candidoses oro-pharyngées ou encore les ecchymoses [66].

Enfin, il a été estimé dans une étude anglaise que la sur-prescription de CSI était responsable d'un surcoût de 63 millions d'euros en 2000, pour les stades peu sévères [67].

Notre étude a cependant certaines limites. Il s'agit d'un observatoire pour lequel il existe potentiellement un biais de recrutement et un biais de sélection, en effet, les patients ont été inclus par des pneumologues ayant accepté de participer à l'étude.

Par ailleurs, nous sommes conscients qu'il existe une marge d'erreurs quant à la saisie des informations.

Cependant un des points forts de notre étude est notre large échantillon de patients. Par ailleurs, notre étude est prospective. Enfin, le diagnostic de BPCO a été confirmé par la

présence d'un TVO à la spirométrie, non réversible après bronchodilatateur, éliminant le risque de confusion avec un asthme.

Plusieurs études soulignent le fait que les recommandations semblent, dans une certaine mesure, insuffisante pour la vraie vie. Ainsi, de nombreux facteurs peuvent contribuer à cette discordance entre les recommandations et la pratique clinique de la vie réelle. Plusieurs hypothèses ont été proposées par différents auteurs pour tenter d'expliquer ce manque d'adhésion aux recommandations.

Salinas et al. ont mis en évidence que les médecins qui avaient des difficultés à évaluer la réponse aux différents traitements étaient moins susceptibles de suivre les recommandations sur l'utilisation des bronchodilatateurs. Les auteurs de cette étude suggéraient que de par leur effet certes significatif mais subtil, les bronchodilatateurs permettaient une amélioration clinique parfois difficile à évaluer [68].

Le poids des symptômes rapportés par les patients peut avoir un impact sur le choix des traitements par les médecins, en modifiant leur perception par rapport à la sévérité de la maladie. En effet, dans notre étude, les patients restent symptomatiques, avec 57% des patients qui présentent une toux, 41% des patients des expectorations et plus de 90% des patients sont gênés par une dyspnée  $\geq 1$  sur l'échelle mMRC. Les médecins peuvent alors juger la maladie comme plus sévère. Par conséquent, les médecins peuvent être plus disposés à prescrire des traitements en dehors des recommandations lorsqu'ils sont confrontés à des patients symptomatiques, ce qui peut résulter en une prescription importante de CSI ne tenant pas compte de la sévérité de l'obstruction bronchique ou du nombre d'exacerbations par an. Il a été montré dans plusieurs études que les patients pouvaient rester symptomatiques malgré

un traitement par BD LDA en monothérapie [69] ou par une association fixe CSI-BD LDA [70].

Comme le rapportent Corrado et al., les recommandations peuvent être considérées comme inappropriées si d'autres facteurs interviennent tels que les comorbidités, la capacité et la tolérance à l'exercice. Ceci est le reflet que les recommandations ne sont pas toujours appropriées à la prise en charge individualisée [57].

N. Roche a proposé d'autres hypothèses comme la multiplication des recommandations nationales ou internationales pouvant constituer une source de confusion et compliquer l'homogénéisation des pratiques. Il évoque aussi le fait que les recommandations peuvent être trop vagues, et que l'amplitude des bénéfices apportés par les traitements est limitée et qu'il peut être difficile d'apprécier leurs bénéfices à l'échelon individuel [71]. Mais, que l'on se base sur les recommandations nationales ou internationales, la prise en charge de la BPCO est la même et n'a pas changée depuis de nombreuses années.

Une autre cause au manque de suivi des recommandations peut être l'absence de prise en compte des opinions des patients et de leur ressenti [72]. En effet, il peut être parfois difficile de « désescalader » un traitement lorsqu'un patient l'a pris pendant un certain temps et qu'il y est attaché. 75% des patients de notre étude reçoivent un traitement avant leur consultation avec le pneumologue. Or, 81% des patients sont adressés en consultation par le médecin généraliste et la moitié des patients ne consultent pas pour un suivi de BPCO. Ceci peut laisser penser que ces patients sont traités sans diagnostic confirmé de BPCO par spirométrie alors que selon les recommandations de le SPLF, la définition de la BPCO repose sur la présence d'un TVO non réversible après bronchodilatateur et que le traitement dépend du stade de sévérité de la maladie. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients sont

symptomatiques quel que soit le stade de sévérité. Parmi ces patients, seuls 7% d'entre eux ont eu un arrêt de traitement. Inversement, un traitement a été instauré chez 39% des patients qui étaient non traités avant la consultation.

Cependant, la prise en charge de la BPCO semble s'améliorer ces dernières années. Dans une étude Suédoise évaluant les caractéristiques cliniques et la prise en charge des patients BPCO sur une période de 11 ans, il a été mis en évidence que les patients étaient diagnostiqués plus jeunes en 2009 par rapport à 1999 (66 ans versus 73 ans). Avec l'arrivée de nouveaux traitements dans cette période et notamment, l'arrivée des BD LDA type LAMA, et l'arrivée des associations fixes, le nombre d'exacerbations et le nombre d'hospitalisations liées à la BPCO ont diminuées (respectivement 3 versus 1.3/patient/an et 1.02 versus 0.2/patient/an). De même, il a été noté une diminution de la prescription d'antibiothérapie, de corticothérapie orale ou de consultations aux urgences. Malgré cela, l'espérance de vie restait réduite chez les patients BPCO (de 8 ans) avec une mortalité toute cause confondue toujours élevée (3 fois supérieure que dans la population générale Suédoise). [73].

# **VII. CONCLUSIONS**

## VII) CONCLUSIONS

Notre étude basée sur une large cohorte de patients BPCO (confirmée par spirométrie), suivis en consultation de pneumologie, a donc mis en évidence des différences entre les recommandations de bonnes pratiques de la SPLF et la pratique clinique en état stable et en vraie vie, concernant la prise en charge de la BPCO.

Concernant le traitement non médicamenteux, les recommandations sont trop peu suivies. Le sevrage tabagique qui reste le traitement le plus efficace de la BPCO, n'a été obtenu que chez 15% de notre population totale avec un tabagisme actif encore présent chez 30% des patients. Les taux de vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique sont également sub-optimaux. Le recours à la prescription de la réhabilitation respiratoire est plus faible que ce à quoi on s'attendait. Ceci peut être expliqué par le fait qu'il est parfois difficile de motiver un patient à aller en réhabilitation respiratoire, cela se fait sur plusieurs consultations.

Concernant les traitements médicamenteux, nous avons retrouvé une sous-prescription des BD CDA à tous les stades de la maladie, et une sur-prescription des CSI seuls ou en associations fixes, pour les stades légers et modérés. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que la prescription des CSI n'était pas corrélée aux symptômes de la maladie ou aux exacerbations répétées.

Le mésusage des CSI a des conséquences cliniques et économiques. En effet, les CSI sont responsables de nombreux effets secondaires avec notamment un sur-risque de pneumonies, un risque de diabète, d'ostéoporose et de fractures...

Cependant, il s'agit de résultats préliminaires qui nécessitent d'être confirmés par des analyses complémentaires en étudiant les co-prescriptions. En effet, dans notre étude, nous n'avons pas étudié les différentes possibilités d'association entre les traitements (monothérapie, bithérapie, trithérapie ou quadrithérapie entre les différentes classes thérapeutiques).

# **ANNEXES**

## ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE CHIMIQUE À LA NICOTINE : QUESTIONNAIRE DE FAGERSTRÖM

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	<b>3</b>
	Entre 6 et 30 minutes	<b>2</b>
	Entre 31 et 60 minutes	<b>1</b>
	Après 60 minutes	<b>0</b>
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	<b>1</b>
	Non	<b>0</b>
À quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	<b>1</b>
	N'importe quelle autre	<b>0</b>
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	10 ou moins	<b>0</b>
	11 à 20	<b>1</b>
	21 à 30	<b>2</b>
	31 ou plus	<b>3</b>
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	<b>1</b>
	Non	<b>0</b>
Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	<b>1</b>
	Non	<b>0</b>
<b>Total</b>		

## ANNEXE N°2 - Calendrier vaccinal anti-pneumococcique (recommandations

### HAS 2015)

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée pour tous les patients à risque :

- immunodéprimés (patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés et patients atteints de syndrome néphrotique) :
  - spléniques ou hypo spléniques (incluant les drépanocytoses majeures), atteints de déficits immunitaires héréditaires,
  - infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique,
  - sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
  - transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffes de cellules souches hématopoïétiques,
  - traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,
  - atteints de syndrome néphrotique
  
- non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection invasive à pneumocoque :
  - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque,
  - insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème,
  - asthme sévère sous traitement continu,
  - insuffisance rénale,
  - hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non,
  - diabète non équilibré par le simple régime,

- patients présentant une brèche ostéoméningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaires,

Le schéma vaccinal est le suivant :

- Pour les enfants âgés de 5 ans et plus, les adolescents et les adultes immunodéprimés, atteints de syndrome néphrotique, porteurs d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidats à cette implantation non vaccinés antérieurement :

- une dose de conjugué 13-valent suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent ;
- pour ceux qui ont été vaccinés depuis plus de 3 ans avec le vaccin polysidique 23-valent : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie, 8 semaines plus tard, d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent ;
- pour certaines personnes immunodéprimées, le schéma vaccinal est précisé dans le rapport sur la vaccination des immunodéprimés.

Les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques devraient recevoir un schéma vaccinal de primovaccination en trois doses avec le vaccin conjugué 13-valent suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent.

- Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et les adultes présentant un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque en dehors d'une immunodépression, d'une brèche ostéoméningée ou d'un implant cochléaire ou candidat à une implantation : une dose de vaccin non conjugué 23-valent.

### ANNEXE N°3 - Etudes étrangères en vraie vie:

Etude	n	Critères d'inclusion	Objectif principal, résultats principaux
How far is real life from COPD therapy guidelines ? An Italian observational study	4094	≥40 ans, fumeurs ou ex-fumeurs, VEMS/CVF < 70%, en état stable. Etude observationnelle multicentrique.	Evaluation et comparaison des pratiques cliniques par rapport aux recommandations GOLD. -7.4% : aucun ttt de fond - bronchodilatateurs : 73.5% - ICS monothérapie : 15.2% - Association ICS + LABA : 66.8% -corticoïdes po : 3.7% - ttt approprié chez 37.9% des patients et inapproprié chez 62.1% (sur-ttt dans 54.9% des cas, sous-ttt : 7.2%)
Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns.	-24957 patients avec dg de BPCO. -13557 patients GOLD II	Dg de BPCO avec spirométrie de moins de 5 ans, âge > 35 ans. Etude retrospective sur 5 ans	Evaluation de la PEC de la BPCO dans les soins primaires, analyse en sous-groupe des patients GOLD II. Patients GOLD II : 17.2% non traités, >50% des patients ont des ICS seuls ou en association : ICS seuls : 6.5%, ICS+LABA : 26.7%, ICS+LABA+LAMA : 19.9%, Tabac actif : 30%.
General practitioners' adherence to the COPD GOLD guidelines: baseline data of the Swiss COPD cohort study.	615	VEMS/CVF < 70% Etude observationnelle prospective.	Evaluation et comparaison dg et PEC BPCO aux recommandations GOLD -44% des patients avec dg initial de BPCO n'avaient pas les critères spirométriques. -prescriptions conformes aux recommandations : dans 55% des cas pour stade I, 46% pour stade II, 65% pour stade III et 66% pour stade IV. -Réhabilitation pulmonaire peu prescrite (0 dans stade I, < 5% stade II, 9% stade III. -seuls 56% des patients stade II à IV avaient LAMA ou LABA. -ICS: 48% dans stade I, 63% stade II.
Guidelines adherence in management of stable COPD.	450	Patients suivis pour une BPCO en consultation au CHU. VEMS/CV < 70%, en état stable. Etude Américaine retrospective, unicentrique	Evaluation adhérence des médecins face aux recommandations par rapport ttt pharmacologique. 43.6% des patients ne recevaient pas ttt en concordance avec recommandations Fumeurs actifs : 40.4%

Quality of COPD care in hospital outpatient clinics in Denmark: the KOLIBRI study.	941	2 audits à partir des dossiers de tous les patients suivis pour une BPCO.	<p>Décrire la qualité des soins de la BPCO au Danemark et évaluer si un programme éducatif sur les Guidelines de la BPCO améliore la qualité des soins.</p> <p>Amélioration de la PEC entre les 2 audits (BD CDA 72.1% dans 1<sup>er</sup> audit, 81.7% dans 2<sup>ème</sup> audit, BD LDA 74.8% -&gt;86.7%, ICS 71.7% -&gt; 78.5%, corticoïdes po 13.7% -&gt; 12.1%), tabagisme actif toujours élevé entre les 2 audits (29.2% -&gt; 32.1%), augmentation du nb de réhabilitation respiratoire entre les 2 audits (56.3% -&gt; 62.7%).</p>
Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS)	21361	<p>- Dg de BPCO ou prescription de bronchodilatateur LDA</p> <p>- Etude retrospective observationnelle.</p>	<p>Description de la population BPCO, caractéristiques de la maladie et de la prise en charge sur des données longitudinales sur 11 ans.</p> <p>-Dg plus jeune de la BPCO en 2009 par rapport à 1999 (66 ans vs 73 ans), augmentation incidence et prévalence de la BPCO, augmentation prescription LAMA et ICS et diminution nb exacerbation (3-&gt; 1.3), tabagisme stable (57%).</p>
Canadian practice Assessment in COPD : respiratory specialist physician perception vs patient reality.	931	<p>VEMS/CV&lt; 70% Ou BPCO suspectée (symptômes de bronchite chronique, + facteurs de risque) Etude prospective, en vraie vie.</p>	<p>Comparaison des prescriptions des pneumologues selon la perception des patients et les recommandations.</p> <p>32% de tabagisme actif, 81% de vaccination antigrippale, 70% vaccination pneumocoque, 24% des patients ont une réhabilitation respiratoire</p>

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Recommandation pour la Pratique Clinique. Prise en charge de la BPCO Mise à jour 2009. *Rev Mal Respir* 2010;27:522-48.
- 2 Recommandations HAS, Les Parcours de Soins/juin 2014.
- 3 Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Updated December 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
- 4 O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, *et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J* 2007;14 Suppl B:5B-32B.
- 5 Piquet J *et al.* Caractéristiques et prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO hospitalisées. Etude EABPCO-CPHG du collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir* 2010 ; 27 :19-29.
- 6 Donaldson G, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57 :847-52.
- 7 Soler JJ-Cataluna, Martinez Arcia MA, Roman Sanchez P, Salceo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60 :925-31.
- 8 Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbation. 1: Epidemiology. *Thorax* 2006 ;61 :164-8.
- 9 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, *et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- 10 Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, *et al.* Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
- 11 Rycroft C, Heyes, Lanza, *et al.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:457-94.
- 12 Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, *et al.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750.
- 13 Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.

- 14** De Marco R, Accordini S, Cerveri I, *et al.* An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5.
- 15** Furhrman C, Delmas MC. Epidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir* 2010; 27 :160-168.
- 16** Fuhrman C, Delmas MC, Nicolou J, Jouglu E. Mortalité liée à la BPCO en France métropolitaine entre 19979 et 2003. *BEH thématique* 2007;27-8.
- 17** Thun *et al.* 50-years trends in smoking related mortality in the USA. *N Engl J Med* 2013;368:351-64.
- 18** Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020 : Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
- 19** Pauwels R, RabebK. Burden and clinicat feutres of chronique obstructive pulmonaire disease (COPD). *Lancet* 2004;364:613-620.
- 20** Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, *et al.* Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
- 21** Ministère de la santé et des solidarités. Programme d’action en faveur de la BPCO 2005-2010. « Connaître, prévenir et mieux prendre en charge la BPCO. »
- 22** Fournier M, Tonnel AB, Housset B, *et al.* Impact économique de la BPCO en France: étude SCOPE. *Rev Mal Respir* 2005;22:247-55.
- 23** Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 200;374:733-743.
- 24** Ezzati M, Kammen DM. Indoor air pollution from biomass combustion and acute respiratory infections in Kenya: an exposure-response study. *Lancet* 2001;358:619-624.
- 25** Liu S, Zhou Y, Wang X, *et al.* Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural south China. *Thorax*, 2007;62:889-897.
- 26** Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009;18:114,213-221.
- 27** Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929-1940.
- 28** Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, *et al.* Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*, 2006;27:77-84.
- 29** Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-2236.
- 30** Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can disease management target patients most likely to generate high costs ? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med* 2007;22:464-9.

- 31** Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
- 32** Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez, P, Escamilla R, *et al.* Initiatives BPCO Scientific Committee. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010;36:531-9.
- 33** Han M, Washko G, Dransfield M, Liu L, Marchetti N, Casaburi R, *et al.* CT phenotype correlates with health status and BODE in COPD. *Eur Respir J* 2010;36:A5551.
- 34** Gayan-Ramirez G, Janssens W, M. Decramer D. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *EMC - Pneumologie* 2012:1-12.
- 35** Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease, *Lancet* 2012;379:1341-51.
- 36** Barnes PJ. Small Airways in COPD. *N Engl J Med* 2004, 350:2635-2637.
- 37** Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Lilliana Buzatu, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, and Paré PD. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653.
- 38** Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009).
- 39** Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;1: 1645-8.
- 40** Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA, Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, *et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994 ;272:1497-505.
- 41** Gros PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Ann Intern Med* 1995;123:518-27.
- 42** Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, *et al.* Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.
- 43** Conférence de consensus de la SPLF sur la réhabilitation respiratoire 2005 ; Recommandations HAS 2014 « Comment mettre en oeuvre la réhabilitation respiratoire pour les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ».
- 44** Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD *Respir Med* 2007;101:1613-1624.
- 45** Bart F, Wallaert B. Indications de la réhabilitation respiratoire chez le BPCO. *Rev Mal Respir* 2005;22:7S17-7S18.

- 46** Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive disease *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
- 47** 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.
- 48** 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;359:1543-54.
- 49** Vestbo J, Pauwels R, Anderson JA, Jones P, Calverley P. Early onset of effect of salmeterol and fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:301-4.
- 50** Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, *et al.* Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
- 51** Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, *et al.* Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
- 52** O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg J, *et al.* Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
- 53** Tillie-Leblond I, Masure F, pour le groupe EXACO. « EXACO » : suivi sur 4 ans des exacerbations d'une cohorte de patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 2006;23:377-84.
- 54** Jebrack G, pour Initiatives BPCO. Recommandations et prise en charge de la BPCO en France : les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie ! *Rev Mal Respir* 2010;27:11-18.
- 55** Kelkel E *et al.* COLIBRI : optimiser la pratique clinique et produire des données scientifiques pertinentes. *Rev Mal Respir* 2015, article in press; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.02.090>.
- 56** Sharif R, Cuevas CR, Wang Y, Arora M, Sharma G. Guideline adherence in management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013;107:1046-1052.
- 57** Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med* 2012 ;106:989-997.
- 58** Roche *et al.* Real-life of fluticasone propionate/salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a French observational study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014,14:56.

- 59** Roche N, Martinat Y, Marcos JM, Pégliasco H, Scherrer R. Prise en charge de la BPCO en pneumologie selon le stade de sévérité. *Rev Mal Respir* 2009;933-41.
- 60** Price D. *et al.* Management of COPD in the UK primary-care setting : an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J of COPD*. 2014 :9889-905.
- 61** Wilson I. Depression in the patient with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):61-64.
- 62** Hernandez P, Balter Ms, Bourbeau J, Chan CK, dd Marciniuk, Walker SL. Canadian practice assessment in chronic obstructive pulmonary disease: Respiratory specialist physician perception versus patient reality. *Can Respir J* 2013;20(2):97-105.
- 63** Glaab et al. Guideline-based survey of outpatient COPD management by pulmonary specialists in Germany. *Intl l Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:101-108.
- 64** Fritsch K, Jacot ML, Klarer A, Wick F, Bruggmann P, Krause M, *et al.* Adherence to the Swiss quidelines for management of COPD : Experience of a Swiss teaching hospital. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:116-21.
- 65** Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-1036.
- 66** Price D *et al.* Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100.
- 67** Rudolf M. The reality of drug used in COPD. *Chest* 2000;117:29S-32S.
- 68** Salinas GD, Williamson JC, Kalhan R, *et al.* Barriers to adherence to chronic obstructive pulmonary disease guidelines by primary care physicians. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:171-179.
- 69** Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, *et al.* A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122(1):47-55.
- 70** Donohue JF, Kalberg C, Emmett A, Merchant K, Knobil K. A short-term comparison of fluticasone propionate/salmeterol with ipratropium bromide/albuterol for the treatment of COPD. *Treat Respir Med*. 2004;3(3):173-181.
- 71** Roche N. Qualité des soins dans le domaine de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2006;23:6S44-56(supp3).
- 72** Réseau européen des associations de patients atteints de BPCO : Le manifeste des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 2003;20:471-6.

**73** Stallberg B *et al.* Management, morbidity and mortality of COPD during an 11-year period: an observational retrospective epidemiological register study in Sweden (PATHOS). *Prim Care Respir J* 2014;23(1):38-45.