

Comment améliorer la prise en charge des patients atteints de BPCO en France : état des lieux en 2019 et perspectives de demain

Aude Quelet

▶ **To cite this version:**

Aude Quelet. Comment améliorer la prise en charge des patients atteints de BPCO en France : état des lieux en 2019 et perspectives de demain. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02301876

HAL Id: dumas-02301876

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02301876

Submitted on 25 Oct 2019

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2019

COMMENT AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX EN 2019 ET PERSPECTIVES DE DEMAIN

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

AUDE QUELET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 20/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. PIERRICK BEDOUCH – Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, UFR Pharmacie Grenoble

Membres :

Mme. ALEXANDRA SCHAEFFER – Docteur en Pharmacie (directrice de thèse)

Mme DIANE GODIN RIBUOT – Professeur des Universités, UFR Pharmacie Grenoble

M. JEAN DOMINIQUE TAILHAN – Pharmacien

LISTE DES ENSEIGNANTS

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 - 2019

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2 – INSERM U1042
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309, Equipe d'épidémiologie environnementale
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA – INSERM U1055
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 7/09/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMAV
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	-
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHER	LRB- INSERM U1039
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2 – INSERM U1042
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 7/09/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	Université de Berkley
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	**WOUESSIDDJEWE**	**DENIS**	**DPM – UMR 5063 CNRS**

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS: Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES: Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 7/09/2018

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse

Au Professeur Pierrick BEDOUCH, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie pour votre encadrement lors de mes années de pharmacie, et plus particulièrement lors de la présentation de la pneumologie, domaine qui m'a tout de suite passionnée.

Au Docteur Alexandra SCHAEFFER, pour son soutien sans faille depuis mes débuts chez Novartis. Je te remercie pour tes conseils et ta bienveillance, tout au long de la rédaction de cette thèse, autour de cette thématique qui nous anime depuis plusieurs années.

Au Professeur Diane GODIN RIBUOT, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour votre accompagnement lors de vos cours et lors de la rédaction de cette thèse.

A Jean-Dominique TAILHAN, pour sa passion de la pharmacie qu'il m'a transmise depuis ma plus tendre enfance. Je suis honorée de pouvoir être évaluée par vos soins, et de participer à la concrétisation de mes six années d'études.

A mes amis

A mes plus vieux amis, Jeanne et Thomas, qui me suivent depuis près de 25 ans. Notre amitié est un socle, qui se fortifie années après années. Merci pour votre soutien.

A mes amis du lycée, Mélodie, Alexandra, Rémi, Floriane, Caroline, Margaux, qui sont restés fidèles malgré la distance et mes deux années laborieuses de concours.

A mes pharmaciennes et pharmaciens, Laure, Cindy, Pauline, Marianne, Lara, Juliette, Hasna, Aurita, Marie, Laure, Olivia, Aurélie, Bérengère, Lorène, Quentin, Robin, Mathieu, Alexandre, Pierre. Ces 6 années à vos côtés auront été les plus belles de ma jeunesse, rythmées de temps studieux et d'autres plus décontractés.

Aux étudiants de pharmacie des promotions supérieures, Marion, Marina, Lise, Manon, Antonin, Bastien, Yann, Jérôme, pour leur accueil et leurs conseils avisés tout au long de mon cursus.

A mes collègues de la pharmacie de Chamonix, Mathilde, Anne-Camille, Charlotte, Claire-Lise, Elodie, Anne, Laura, Guillaume. Pour leur gentillesse, leur accompagnement, vous avez créé un véritable cocon au sommet des montagnes.

A mes collègues de Novartis, Mathilde, Lola, Jihen, Anaïs, Nadia, Fati, Diana, Séverine. Pour toute leur énergie et leur bonne humeur au quotidien. A mon ancien manager Romain, pour son soutien et son écoute.

A ma famille

A James, pour son soutien inconditionnel et son amour. A nos études de pharmacie, qui nous ont permis de nous rencontrer et de ne plus se quitter.

A mon frère, Antoine. Pour toutes ses années de complicité, mais aussi d'espièglerie à tes côtés. Je suis si fière du jeune homme que tu es devenu.

A mon incroyable famille, soudée malgré les épreuves. **A mes tontons de l'industrie pharmaceutique**, Pierre, Eric, Philippe et Bernard, pour nos longues discussions à refaire le monde. Je suis tellement reconnaissante de tous les conseils que vous m'avez prodiguée. **A mes apothicaires préférés**, Virginie, Jérôme, Brigitte, Nicole, Vincent. **A Pépette**, ma grand-mère de substitution, pour sa franchise et son écoute. **A la famille GUYOT**, et plus particulièrement Roger, à qui je pense particulièrement en cette journée. **A ma cousine Pauline**, nous avons traversé l'enfer de la P1, merci pour ton soutien, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mon arrière-grand-oncle, Alphonse, par qui toute l'aventure de la pharmacie de la famille QUELET a commencé, dans son officine parisienne, puis au laboratoire de Sainte Marie.

A mes grands-parents. A Mamie Mo qui nous observe de là-haut et qui nous manque cruellement à tous. A Mamie Manette, qui a dû faire une petite prière pour ce jour si spécial. Enfin, à mes deux grands-pères, Jean et Michel, qui ont dû m'insuffler cette passion de la pharmacie sur mon berceau. Vous êtes pour moi deux modèles d'hommes passionnés qui guideront pour toujours ma carrière professionnelle. J'aurai tellement aimé partager plus de moments à vos côtés.

A mes parents, Nathalie & Bernard, pour leur amour inconditionnel. C'est grâce à vous, votre soutien, vos sacrifices, que j'ai la chance d'exercer le métier de mes rêves et d'être épanouie depuis ma plus tendre enfance. Pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées, la persévérance, le respect, la loyauté, qui font de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je vous aime de tout mon cœur. Je suis si fière d'être votre fille, et de perpétuer (presque) la quatrième génération de pharmaciens de notre famille.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 5
LISTE DES ABREVIATIONS 10
LISTE DES FIGURES 12
LISTE DES TABLEAUX 13
INTRODUCTION 14
PARTIE I : LA BPCO, UNE PATHOLOGIE INSIDIEUSE 15
1. LA MALADIE 15
1.1 DEFINITION 15
1.2 ETIOLOGIES 15
1.3 SYMPTOMES 16
2. LE DIAGNOSTIC 21
2.1 LA SPIROMETRIE 21
2.2 LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 22
3. EVOLUTION ET SEVERITE DE LA MALADIE 23
3.1 SEVERITE DU TROUBLE OBSTRUCTIF 23
3.2 SEVERITE DES SYMPTOMES 24
3.3 SEVERITE CLINIQUE SELON GOLD 25
3.4 EVOLUTION 26
4. EPIDEMIOLOGIE 27
4.1 MORTALITE 27
4.2 QUALITE DE VIE 28
4.3 COUT 29
PARTIE II : UN ARSENAL THERAPEUTIQUE DIVERSIFIE 30
1. LA PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE 30
1.1 SEVRAGE TABAGIQUE 30
1.2 L'ARRET D'EXPOSITION AUX AUTRES FACTEURS DE RISQUES 32
1.3 VACCINATION 32
1.4 ACTIVITE PHYSIQUE 33
1.5 REHABILITATION RESPIRATOIRE 33
2. LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE 34
2.1 LES RECOMMANDATIONS 34
2.2 LES CLASSES THERAPEUTIQUES 40
2.3 LA PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS 46
2.4 L'IMPORTANCE DE L'INHALATEUR 46
3. LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT BPCO 55
3.1 LES DIFFERENTS ACTEURS 55
3.2 COMPLICATIONS DANS LE PARCOURS DE SOIN 58
3.3 COMMENT PREVENIR LA REHOSPITALISATION POUR EXACERBATIONS 60
4. LES POINTS QUI COMPLEXIFIENT LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT BPCO 64
PARTIE III – L'EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE 65
1. ETAT DES LIEUX EN 2019 65
1.1 MOBILISATION DES SOCIETES SAVANTES ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS 65
1.2 ACTIONS DES AUTORITES DE SANTE AU NIVEAU NATIONAL 70

1.3 ACTIONS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 80
2. LES PREMICES D'UNE NOUVELLE PRISE EN CHARGE 81
2.1 LE DOSSIER MEDICAL PARTAGE 81
2.2 L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT 82
2.3 VERS DE NOUVEAUX FACTEURS PREDICTIFS : EOSINOPHILIE 84
2.4 LES OBJETS CONNECTES ET LES INHALATEURS DE DEMAIN 89
2.5 TELEMEDECINE ET TELECONSULTATION 96
3. PERSPECTIVES DE DEMAIN 102
3.1 LE MICROBIOME PULMONAIRE 102
3.2 INTELLIGENCE ARTIFICIELLE & EFR CONNECTE 109
CONCLUSION 119
BIBLIOGRAPHIE 121
ANNEXE 1 : ECHELLE EVA (ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE) DE LA DYSPNEE 127
ANNEXE 2 : ECHELLE DE BORG 128
ANNEXE 3 : ECHELLE VQ11 129
ANNEXE 4 : ECHELLE DE SADOUL 130
ANNEXE 5 : ECHELLE MMRC 131
RÉSUMÉ 133

LISTE DES ABREVIATIONS

AAAI	The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
ARS	Agence Régionale de Santé
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAT	COPD Assessment Test
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDIMTS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
COV	Composé Organique Volatil
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CVF	Capacité Vitale Forcée
DMP	Dossier Médical Partagé
DPC	Développement Professionnel Continu
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FRSR	Fonds de Recherche en Santé Respiratoire
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
HAS	Haute Autorité de Santé
HPST	Hôpital Patients Santé Territoires
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalised Ratio
IoT	Internet of Things (Internet des Objets)
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
LABA	Long Acting β2 Agoniste (β2 Agoniste de longue durée d'action)
LAMA	Long Acting Muscarinic Antagonist (Anticholinergique de longue durée d'action)
LPPR	Liste des Produits et des Prestations Remboursables
mMRC	modified Medical Research Council

MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NFS	Numération de Formule Sanguine
OLD	Oxygénothérapie de Longue Durée
pMDI	powder Metered Dose Inhaler
RFIP	Research Facilities Improvement Program
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
ROSP	Rémunération sur Objectifs de Santé Public
UFC	Unité Formant Colonie
VEMS	Volume Expiratoire Maximal expiré en 1 Seconde
VNI	Ventilation Non Invasive
VR	Volume Résiduel

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Association de la sévérité de la BPCO à la fréquence et la sévérité des exacerbations 19
Figure 2 : Examen de spirométrie 21
Figure 3 : Courbes spirométriques chez un patient sain et un patient atteint de BPCO 22
Figure 4 : Classification GOLD selon la sévérité clinique 25
Figure 5 : Evolution de la BPCO et impact sur la qualité de vie. Schéma issu d'un document Novartis, adapté de S.FEUILLET 26
Figure 6 : Déclin du VEMS en fonction du statut tabagique, adapté de FLETCHER 31
Figure 7 : Les recommandations de prise en charge de la BPCO par la HAS 36
Figure 8 : Algorithmes du traitement pharmacologique en fonction du grade GOLD 37
Figure 9 : Proposition d'algorithme de prise en charge thérapeutique de la BPCO par la SPLF 39
Figure 10 : Descriptif de l'inhalateur RESPIMAT® 47
Figure 11 : L'inhalateur DISKUS® 47
Figure 12 : La gamme Breezhaler® 48
Figure 13 : L'inhalateur ELLIPTA® 48
Figure 14 : L'inhalateur HandiHaler® 49
Figure 15 : L'inhalateur NEXTHALER® 50
Figure 16 : Schéma de l'inhalateur NEXTHALER® 50
Figure 17 : L'inhalateur Rapihaler® 51
Figure 18 : L'inhalateur Turbuhaler® 51
Figure 19 : Schéma du PRADO BPCO 72
Figure 20 : La prise en charge du patient asthmatique sévère non contrôlé 86
Figure 21 : Fixation de l'Add-On Sensor Propeller sur le Breezhaler® 95
Figure 22 : Les 5 actes de télémédecine 97
Figure 23 : Schéma de l'organisation du projet HOSPITADOM 100
Figure 24 : Hypothèses du rôle du microbiome pulmonaire sur les pathologies respiratoires chroniques 104
Figure 25 : La dysbiose pulmonaire 105
Figure 26 : Interaction entre le macrobiote digestif et les autres organes 107
Figure 27 : Robot chirurgical Da Vinci 113
Figure 28 : Comparaison de l'analyse du type de pathologie et du diagnostic de la pathologie par les pneumologues versus l'IA 115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des outils d'évaluation de la dyspnée _____ 17
Tableau 2 : Signes cliniques différenciant asthme et BPCO _____ 23
Tableau 3 : Tableau de sévérité de l'obstruction bronchique dans la BPCO - Classification GOLD _____ 24
Tableau 4 : Echelle de dyspnée du Medical Research Council (MRC) traduite en français ou modifiée (mMRC) _____ 24
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des effets indésirables imputables ou possiblement imputables aux corticostéroïdes inhalés chez des patients atteints de BPCO ___ 43
Tableau 6 : Tableau des traitements de fond indiqués dans la BPCO, à partir du VID 45
Tableau 7 : Erreurs critiques de manipulation spécifique à chaque inhalateur _____ 53
Tableau 8 : Description des revues de synthèse et études sur les facteurs de risque de réhospitalisation après une exacerbation aigue de BPCO _____ 61

INTRODUCTION

La BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) est l'une des pathologies chroniques les plus mortelles en France, et pourtant elle reste inconnue aux yeux du grand public. Derrière cet acronyme se cache une inflammation chronique, à l'origine d'une obstruction des bronches, ce qui génère un essoufflement pour le patient. Compte tenu de la banalité des symptômes, cette pathologie est sous diagnostiquée et est révélée souvent trop tard, lors d'un déclin de la santé du patient. En France, de nombreuses thérapeutiques symptomatiques existent pour le patient, mais celui-ci se trouve perdu parmi cette multiplicité de médicaments, et son parcours entre les différents professionnels se transforme en labyrinthe de prise en charge.

Ma contribution à la réalisation d'outils de communication sur la BPCO, mais aussi de projets et d'évènements, à la fois pour les professionnels de santé et les patients, pendant plus d'un an au sein d'un laboratoire pharmaceutique, a guidé ma soif de curiosité et mon envie d'approfondir cette thématique.

Notre problématique consiste à réaliser un état des lieux de la prise en charge actuelle des patients atteints de BPCO en France, et de se pencher sur les ébauches de nouvelles solutions thérapeutiques.

Dans la partie I, nous reviendrons sur les fondamentaux de la pathologie : son mécanisme physiopathologique, ses symptômes, ses étiologies, son évolution, l'importance de son diagnostic, et nous terminerons par quelques chiffres épidémiologiques.

La partie II reprendra en détails l'ensemble de la prise en charge actuelle, des traitements symptomatiques aux solutions pharmacologiques, mais également le parcours de soin du patient BPCO.

Enfin, la partie III présentera l'évolution de la prise en charge : des outils récemment déployés, à ceux en cours de diffusion. Puis, nous nous projetterons à plus ou moins long terme vers des thérapeutiques d'une nouvelle nature.

Partie I : La BPCO, une pathologie insidieuse

1. La maladie

1.1 Définition

La BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) est définie comme une pathologie chronique et lentement progressive. Sa définition internationale est la suivante : « la bronchopneumopathie chronique obstructive est une maladie fréquente, qui peut être prévenue et guérie, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air, secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles, résultant d'une exposition importante à des particules ou des gaz nocifs »[1]. Elle se caractérise par une obstruction chronique des bronches de façon non complètement réversible, associée à une réaction inflammatoire anormale et à des conséquences systémiques[2]. La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) complète également la définition de la BPCO : « c'est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. La cause la plus fréquente est le tabagisme. Cette obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants) ».

L'évolution naturelle se fait vers l'Insuffisance Respiratoire Obstructive (IRCO). D'autres pathologies peuvent conduire vers cette insuffisance respiratoire obstructive : l'asthme, la dilatation de bronches, la mucoviscidose et la bronchiolite. Néanmoins, ces dernières sont exclues par définition car on considère leur obstruction différente de celle de la BPCO. L'asthme chronique avec trouble ventilatoire obstructif permanent s'y rapproche beaucoup sur le plan clinique, ce qui complique le diagnostic entre les deux pathologies : le diagnostic différentiel aura toute son importance.

1.2 Etiologies

La BPCO trouve son origine dans plus de 80% des cas via le tabagisme, qu'il soit actif ou passif. La cigarette représente donc le principal facteur de risque de développer la maladie.

Une BPCO peut survenir avec d'autres agents générés par la fumée du tabac : pipe, cigare, narguilé.

D'autres facteurs de risques peuvent déclencher une BPCO[3] :

- L'exposition à des aéro-contaminants d'origine professionnelle : silice, poussières de charbon, poussières végétales, moisissures. Cette exposition fait l'objet d'une reconnaissance comme maladie professionnelle (item 109) auprès de l'Assurance Maladie.
- La pollution domestique : les fumées de combustion pour le chauffage ou la cuisine dans des locaux mal ventilés. Elle est incriminée dans les pays émergents. En Chine, la prévalence de la BPCO chez des femmes non fumeuses serait 3 fois supérieure en milieu rural, comparativement aux femmes vivant en milieu urbain et qui ne seraient pas exposées à de telles conditions.
- La pollution atmosphérique particulaire, qui va irriter l'arbre respiratoire.
- Les infections des voies respiratoires inférieures fréquentes pendant l'enfance. Ainsi, à l'âge adulte, la survenue d'infections virales ou bactériennes répétées pourrait entrainer le déclin de la fonction respiratoire. La BPCO serait ainsi la résultante des différentes expositions rencontrées au cours de la vie du patient.
- Les facteurs génétiques : le déficit en alpha-1 antitrypsine.

1.3 Symptômes

Trois mécanismes sont impliqués dans l'obstruction bronchique de la BPCO :

- La bronchoconstriction, qui est sous l'influence du système nerveux parasympathique. Le tonus bronchoconstricteur prend largement le pas sur le tonus sympathique à cause de l'action irritante du tabac, ce qui rend la bronchoconstriction permanente.
- La réaction inflammatoire, qui est induite par le tabac. Le tabac entraine l'arrivée de cellules de défense au niveau de la muqueuse bronchique, ce qui localement provoque la libération de médiateurs inflammatoires, notamment les polynucléaires neutrophiles.
- L'hypersécrétion bronchique : c'est la conséquence des deux premiers mécanismes. Les polynucléaires neutrophiles sécrètent des protéases qui stimulent à leur tour la sécrétion de mucus bronchique.

Ainsi, ces mécanismes sont responsables d'une part d'un épaississement de la paroi bronchique par atrophie des muscles lisses, et d'autre part d'une diminution du calibre des bronches par l'hypersécrétion réactionnelle de mucus. A plus ou moins long terme, ceci peut conduire à la limitation des débits expiratoires, à des anomalies des échanges gazeux, ainsi qu'un dysfonctionnement de la clairance mucociliaire. De plus, la diminution du calibre bronchique empêche le renouvellement de l'air, ce qui peut causer une augmentation de la prolifération bactérienne, et par conséquent un risque d'infection. D'un point de vue clinique, cette hypersécrétion de mucus et cette dysfonction ciliaire se traduisent par les symptômes de toux et d'expectoration chronique.

Une BPCO doit être envisagée chez tout patient présentant :

- Une dyspnée : c'est le principal symptôme, qui altère la qualité de vie des patients. Il s'agit d'une sensation pénible, inconfortable d'étouffement. Cette gêne est perçue de façon individuelle, et est donc très subjective d'un patient à un autre. La dyspnée peut être mesurée par différentes échelles, selon plusieurs dimensions (tableau 1).

Dimensions	**Perception**	**Emotion**	**Fonction**
Outils	Echelle EVA (Annexe 1), Echelle BORG (Annexe 2)	Echelle QRSG, Echelle VQ11 (Annexe 3)	Echelle de Sadoul (Annexe 4), Echelle mMRC (Annexe 5), Echelle VQ11, Echelle BDI
Evaluation	Pluriquotidienne	Annuelle ou trimestrielle	Annuelle ou trimestrielle

Tableau 1 : Classification des outils d'évaluation de la dyspnée[4]

- Une toux : elle est en général « productrice », et représente le premier signe d'alerte d'une BPCO. De plus, elle est souvent matinale : on parle de la « toilette bronchique matinale du fumeur », puis progressivement elle survient tout au long de la journée. On dit qu'elle est matinale, car la position allongée pendant le sommeil entraine une accumulation des sécrétions bronchiques, que le patient

une fois éveillé, va évacuer en toussant. La toux, est le réflexe de défense le plus rapide et le plus efficace de l'appareil respiratoire.

- Ou une expectoration chronique
- Et/ou des antécédents d'exposition à des facteurs de risque de la maladie.

La prise en charge de la BPCO est particulièrement complexe car cette dernière se manifeste par les symptômes ci-dessus qui sont non spécifiques[5]. Ces symptômes sont très souvent sous-estimés par les patients, car ils les attribuent au tabagisme, lorsque ceux-ci sont fumeurs. De plus, ils peuvent être associés à d'autres comorbidités du patient (diabète, insuffisance cardiaque etc…) comme nous le verrons plus en détails dans ces prochaines pages.

Le patient BPCO peut se retrouver sous deux tableaux cliniques, nécessitant une prise en charge différente et adaptée[6] :

- Un état stable : l'état de base de la maladie, état où le patient restera une grande partie de sa vie. L'état est dit stable, mais le patient n'en demeure pas moins sujet à des symptômes qui s'expriment à bas bruit.
- L'exacerbation : elle correspond à l'aggravation de l'état de base, et peut conduire à l'insuffisance respiratoire aigüe, voire le décès.

L'exacerbation aiguë de BPCO est définie comme un « évènement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires (notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique : soit, simple augmentation des bronchodilatateurs ; dans ce cas, une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation ; soit, ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et/ou corticothérapie orale) »[7]. C'est malheureusement au moment de l'exacerbation que les patients viennent consulter leur médecin généraliste, et prennent alors conscience de la dégradation de leur état physiologique. La gravité de la BPCO s'apprécie ainsi selon l'état respiratoire du patient, mais également par la fréquence et la gravité des exacerbations, marqueurs de la dégradation de son état de santé.

Parmi les patients exacerbateurs, le phénotype « exacerbateur fréquent » est de plus en plus rencontré en clinique[8]. Par rapport aux autres patients, il présente : une sensibilité plus

importante aux infections virales, une colonisation bactérienne plus élevée et un déclin plus rapide de la fonction respiratoire. Selon Wedzicha et ses confrères, ces patients sont également plus sujets aux dépressions sévères, aux atteintes cardiovasculaires et aux comorbidités. Ce phénotype exacerbateur fréquent, se retrouve à tous les stades de sévérité de la BPCO, puisque près d'un quart des patients BPCO de stade 2 ont cette caractéristique (figure 1).

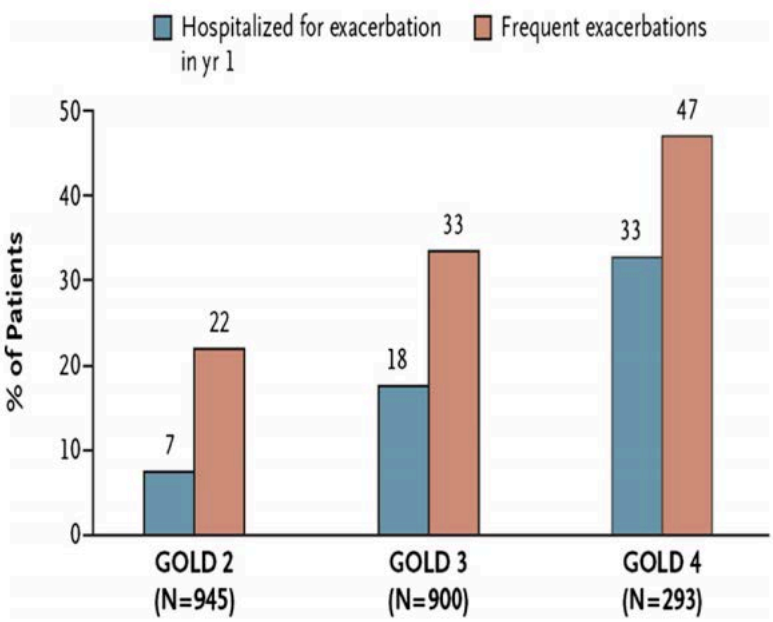


Figure 1 : Association de la sévérité de la BPCO à la fréquence et la sévérité des exacerbations [8]

Wedzicha reprend les travaux de Hurst, et souligne que les exacerbations sont de plus en plus fréquentes et de plus en plus sévères quand la sévérité de la BPCO augmente. Le meilleur facteur prédictif des exacerbations, et cela quel que soit le stade GOLD, reste l'historique des exacerbations. Le phénotype « exacerbateur fréquent » apparaît plus stable au bout de trois ans. Ainsi, près de trois patients sur quatre qui n'ont pas d'exacerbation lors des deux premières années, n'en auront pas au cours de la troisième année. 71% des patients qui sont exacerbateurs fréquents lors des deux premières années, le seront lors de la troisième année.

A côté de ces symptômes décrits ci-dessus, le patient BPCO peut être sujet à d'autres pathologies chroniques. En effet, la BPCO se traduit par une inflammation systémique, qui peut atteindre d'autres organes. Ces comorbidités, ont un impact non négligeable sur les symptômes, le pronostic ainsi que le coût de la prise en charge. Les principales comorbidités du patient BPCO[9] sont :

- L’ostéoporose (dans 60 à 70% des cas)

La BPCO est une pathologie touchant principalement les adultes, ceux-ci peuvent être atteints de troubles osseux. Outre ce facteur d’âge, la sédentarité induite par la BPCO peut accentuer le risque fracturaire. Le réentrainement à l’effort, ainsi qu’un traitement pharmacologique à base de vitamine D et de calcium peuvent en limiter son impact.

- L’hypertension artérielle (40 à 60% des cas)
- Le reflux gastro-oesophagien (dans 30 à 50% des cas)
- La dépression (dans 5 à 20% des cas)
- Le diabète de type 2 (dans 12% des cas)
- L’infarctus du myocarde (dans 5 à 20% des cas)
- L’insuffisance cardiaque (dans 5 à 7% des cas)
- Le syndrome d’apnée du sommeil (jusqu’à 5% des cas).

En effet, le patient BPCO souffre d’une obstruction bronchique et d’une distension thoracique, ce qui entraine une augmentation des muscles respiratoires lors de la respiration. De plus, la distension thoracique entraine un aplatissement du diaphragme et une diminution de la force musculaire. Ainsi, lors du sommeil, le patient BPCO peut être sujet à des apnées du sommeil. Deux études[10],[11] soulignent un impact pronostique défavorable de l’Overlap Syndrom (l’association d’une BPCO et de l’apnée du sommeil) sur la qualité de vie, la consommation de soins, les exacerbations, la morbidité cardiovasculaire, et la mortalité.

L’association d’une BPCO et d’une pathologie cardiovasculaire est particulièrement délétère et cela est malheureusement très fréquent, puisque près de 7 patients sur 10 souffrant de BPCO ont une maladie cardiovasculaire associée[12]. Ainsi, la BPCO peut être un facteur de mortalité et de morbidité qui aggrave le pronostic de la pathologie cardiovasculaire associée. Inversement, ces pathologies cardiovasculaires augmentent de 20% la mortalité des patients BPCO, selon l’étude de Laforest et ses compères. Au cours d’une exacerbation aigue de BPCO, le risque de faire un infarctus du myocarde est multiplié par deux, et le risque de faire un accident vasculaire cérébral est majoré de 30%[13]. Une prise en charge globale du patient doit être envisagée, et pas uniquement un traitement focalisé sur les symptômes pulmonaires.

2. Le diagnostic

Le diagnostic d'une BPCO doit être évoqué devant tout patient exprimant les symptômes préalablement cités (dyspnée, toux bronchitique), ainsi que les facteurs de risque associés. Le tabagisme, étant le facteur de risque principal, le médecin doit penser à la BPCO devant le tableau suivant :

- Chez l'homme, plus de 20 paquets/années,
- Chez la femme, plus de 15 paquets/années,

que cela soit associé ou non à l'inhalation de cannabis. Néanmoins, le médecin ne doit pas oublier d'inclure le tabagisme passif que le patient a pu subir indirectement.

2.1 La spirométrie

La BPCO est ensuite confirmée par un examen de spirométrie : on parle d'EFR (Exploration Fonctionnelle Respiratoire). Cet examen mesure les débits et volumes pulmonaires du patient. Ce dernier doit réaliser certaines manœuvres de respiration forcée (inspiration et surtout expiration) à travers un embout buccal, relié au spiromètre qui réalise les mesures (figure 2).



Figure 2 : Examen de spirométrie[14]

Ainsi, l'évaluation du trouble ventilatoire obstructif se manifeste par la mesure du VEMS : Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde. Plus ce VEMS est faible, plus les voies aériennes du patient sont obstruées. Ce VEMS est rapporté à la CV (Capacité Vitale), qui correspond au volume maximal d'air inspiré à partir d'une inspiration forcée, pour donner le rapport de Tiffeneau : VEMS/CV. C'est ce rapport qui confirme le diagnostic de BPCO, lorsque celui est inférieur à 70%, après administration de bronchodilatateur.

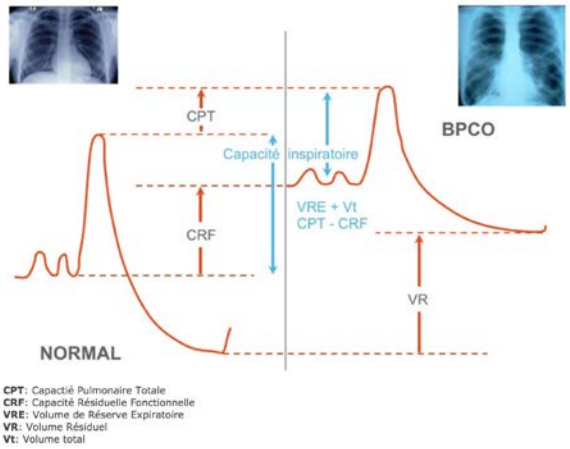


Figure 3 : Courbes spirométriques chez un patient sain et un patient atteint de BPCO
[Source : http://www.petales-meilleur-souffle.com/bpco/bpco_spiro_courbe.php, consultée le 28/02/2019]

En reprenant la courbe spirométrique (figure 3), nous constatons plusieurs éléments chez un patient atteint de BPCO :

- Une augmentation des volumes d'air non mobilisables : le Volume Résiduel (VR) et la Capacité Respiratoire Forcée (CRF) sont augmentés ;
- Une légère augmentation du Volume Pulmonaire Total peut entrainer une distension de la cage thoracique du patient BPCO : la Capacité Pulmonaire Totale (CPT) est légèrement augmentée ;
- Une diminution des volumes d'air mobilisables : la Capacité Inspiratoire (Volume courant + Volume de Réserve Inspiratoire) est diminuée.

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin généraliste ou le pneumologue, et dépend de la sévérité du stade de la maladie. Compte tenu de son caractère insidieux, il est primordial de l'annoncer au stade précoce pour limiter son impact. Il est primordial d'expliquer l'acronyme au patient, encore très peu connu par la population générale. Le médecin doit tout d'abord informer le patient de l'importance du sevrage tabagique, première prise en charge non pharmacologique, ainsi que l'importance d'une bonne hygiène de vie et d'une bonne adhésion du traitement, comme étant les éléments clés limitant la progression de la maladie.

2.2 Le diagnostic différentiel

La BPCO partage de nombreux éléments avec une autre pathologie respiratoire : l'asthme. En effet, outre l'atteinte pneumologique, un patient BPCO ou asthmatique, tousse et peut

faire l'objet d'essoufflement. Le diagnostic différentiel repose sur plusieurs signes selon la HAS, répertoriés ci-dessous (tableau 2).

	BPCO	Asthme
Fumeur ou ancien fumeur	Presque tous	Possible
Symptômes avant 35 ans	Rarement	Souvent
Toux productive chronique	Fréquente	Pas fréquente
Dyspnée	PERSISTANTE ET PROGRESSIVE	Variable
Essoufflement nocturne avec sifflements	Pas fréquent	Fréquent
Variabilité significative des symptômes au cours de la journée ou selon les jours	Pas fréquente	Fréquente

Tableau 2 : Signes cliniques différenciant asthme et BPCO

Le patient BPCO est surtout fumeur, âgé de plus de 35 ans, souffre d'une toux productive chronique et d'une dyspnée persistante et progressive. Toutefois, dans un cas particulier, leurs symptômes peuvent parfois se superposer : on parle du syndrome ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrom).

3. Evolution et sévérité de la maladie

Selon les recommandations, la sévérité de la BPCO est mesurée en routine selon 2 classifications.

3.1 Sévérité du trouble obstructif

La première concerne la sévérité du trouble ventilatoire obstructif (ou la gêne à l'écoulement de l'air). Elle se mesure au travers du VEMS (Volume Expiratoire Maximal expiré en 1 Seconde) après inhalation de bronchodilatateurs, chez des patients ayant un rapport de Tiffeneau (VEMS / CV) inférieur à 0,70. Ceci aboutit à la classification GOLD reconnue internationalement, avec 4 stades de BPCO (Tableau 3). Cette classification GOLD 1 à 4 permet de classer les patients selon un stade de la pathologie.

Table 2.4. Classification of airflow limitation severity in COPD (Based on post-bronchodilator FEV_1)		
In patients with $FEV_1/FVC < 0.70$:		
GOLD 1:	Mild	$FEV_1 \geq 80\%$ predicted
GOLD 2:	Moderate	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted
GOLD 3:	Severe	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predicted
GOLD 4:	Very Severe	$FEV_1 < 30\%$ predicted

Tableau 3 : Tableau de sévérité de l'obstruction bronchique dans la BPCO - Classification GOLD[1]

Par exemple, nous parlons de stade 1 de BPCO (trouble ventilatoire obstructif léger), lorsque le VEMS est supérieur ou égal à 80% de la valeur théorique. Le stade 2 de BPCO correspond à un trouble ventilatoire obstructif modéré, avec un VEMS compris entre 50 et 80% de la valeur théorique.

3.2 Sévérité des symptômes

La deuxième classification se tourne plutôt sur la clinique et les symptômes exprimés par le patient : elle est basée sur la fréquence des exacerbations et la classification modifiée du Medical Research Council (mMRC) (Tableau 4). Cette dernière évalue le niveau de dyspnée ressenti par le patient, ainsi que la fréquence des exacerbations. Pour rappel, la dyspnée ou essoufflement, traduit une gêne respiratoire, et ceci dans une dimension subjective, propre à chaque personne.

Stade	Description des symptômes
0	Dyspnée pour des efforts soutenus (montée de 2 étages)
1	Dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
2	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
3	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
4	Dyspnée au moindre effort de la vie courante (habillage, déshabillage).

Tableau 4 : Echelle de dyspnée du Medical Research Council (MRC) traduite en français ou modifiée (mMRC) [15]

3.3 Sévérité clinique selon GOLD

En combinant ces deux classifications, d'une part celle basée sur l'obstruction bronchique et d'autre part celle basée sur la dyspnée, puis en ajoutant les antécédents d'exacerbations des patients, nous retrouvons ainsi une classification de la BPCO (stade A, B, C ou D) selon la sévérité clinique (figure 4) :

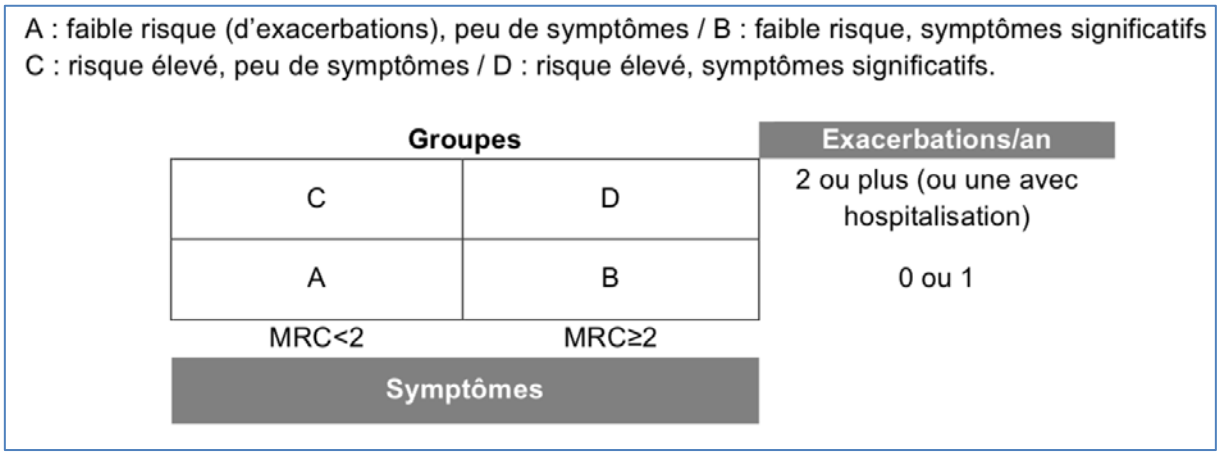


Figure 4 : Classification GOLD selon la sévérité clinique [3]

Cette classification GOLD A à D permet de recommander une prise en charge adaptée pour les patients. Par exemple, un patient peu exacerbateur et peu dyspnéique sera identifié comme appartenant à la classification A. Inversement, un patient très exacerbateur et très dyspnéique sera reconnu comme relevant du groupe D. Cette classification facilite la réflexion de traitement personnalisé (prévention des exacerbations versus soulagement des symptômes), mais permet également de guider pour l'escalade ou la désescalade thérapeutique chez un patient.

La fréquence des exacerbations a une valeur pronostique : par exemple, une exacerbation par an entrainant une hospitalisation est un élément de mauvais pronostic pour le patient.

C'est à l'aide de ces 2 échelles complémentaires que la prise en charge du patient va être définie. Nous détaillerons dans ces prochaines pages les différents traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.

3.4 Evolution

L'évolution de la BPCO se caractérise par plusieurs facteurs :

- Un déclin accéléré de la fonction respiratoire causé par l'obstruction bronchique, chez une grande majorité des patients ;
- La dyspnée, qui est directement causée par la distension pulmonaire ;
- Des exacerbations, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients
- L'association à d'autres comorbidités

Tous ses facteurs contribuent à altérer la qualité de vie des patients, entrainant une diminution des activités de la vie quotidienne, et *in fine* un cercle vicieux vers la sédentarité (figure 5).



Figure 5 : Evolution de la BPCO et impact sur la qualité de vie. Schéma issu d'un document Novartis, adapté de S.FEUILLET[16]

4. Epidémiologie

En France, le diagnostic de la BPCO n'est pas systématique, compte tenu de l'absence de mesure de la fonction respiratoire (réservée au pneumologue) en médecine de ville, ce qui est à l'origine d'une sous-estimation du nombre de patients : entre deux tiers et 90% seulement seraient au courant de leur maladie. De plus, ce sous diagnostic s'explique par la non prise en considération des symptômes chez des patients fumeurs. Seulement 24% des patients présentant des symptômes ont été diagnostiqué par leur médecin. La BPCO touche 1 fumeur sur 5 après 40 ans.

4.1 Mortalité

La BPCO touche environ 7% des adultes français, ce qui représente 3 à 3,5 millions de patients[17]. Ce sous diagnostic rend la pathologie comme silencieuse pour le patient, et ceci d'autant plus qu'elle est asymptomatique. Son impact en termes de mortalité est considérable, puisqu'elle est responsable de 18 000 décès en 2014 en France, ce qui représente cinq fois le nombre de décès liés aux accidents de la route[18].

La mortalité des patients atteints de BPCO est plus élevée chez les hommes et augmente avec l'âge chez les plus de 45 ans. La mortalité augmente également avec la sévérité de la maladie. Ainsi, plusieurs facteurs ont été qualifiés de prédictifs de la mortalité : la sévérité de l'obstruction bronchique, l'état nutritionnel du patient (évalué par son indice de masse corporelle IMC), la sévérité de la dyspnée (index BODE), la capacité à réaliser le test de marche de 6 minutes.

A l'échelle mondiale, il existe des disparités géographiques, avec une prévalence plus importante en Asie du Sud-Est, néanmoins peu de données sont disponibles pour les autres régions mondiales (Afrique, pourtour méditerranéen). Selon l'étude PLATINO, en Amérique du Sud, la prévalence chez les plus de 40 ans varie entre 7 et 20% selon les villes. Le nombre de décès mondial s'élève à 3,2 millions de patients en 2015, constituant ainsi la cinquième cause de mortalité[19]. Et l'évolution de cette mortalité est d'autant plus alarmante : selon les prévisions de l'OMS, la BPCO sera la troisième cause de décès dans le monde en 2030[20], soit dans presque 10 ans.

Cette tendance se confirme dès aujourd'hui. L'incidence de la pathologie est en augmentation depuis ces dernières années. Ceci peut s'expliquer via plusieurs facteurs : d'une part, du fait du vieillissement de la population, et d'autre part du maintien du tabagisme, principale cause de la pathologie. En 2018, 11,5 millions de français sont des fumeurs quotidiens. Ce chiffre reste très élevé malgré la forte politique anti-tabac qui commence à porter ses fruits : elle représente 12% de fumeur en moins versus 2017 par l'intermédiaire des paquets neutres, de l'augmentation du prix du paquet de cigarette, mais aussi par le remboursement des substituts nicotiniques[21].
L'incidence de la BPCO est en augmentation chez la femme : en 1993, elles étaient 20% à être touchées, versus 45% en 2017, du fait d'un tabagisme plus prononcé que chez l'homme.

4.2 Qualité de vie

La BPCO est ressentie comme un véritable fardeau par les patients : trois quart d'entre eux ont des difficultés pour monter les escaliers, et la moitié ont du mal à lacer leurs chaussures, gestes banals du quotidien qui les handicapent fortement.
Outre la dyspnée et les expectorations, la BPCO s'exprime surtout au travers des exacerbations. Les exacerbations, aggravation des symptômes respiratoires, ont un fort impact sur la qualité de vie des patients BPCO. Les exacerbations sont un facteur prédictif de la progression de la pathologie. Selon l'étude ECLIPSE[22], la probabilité pour un patient d'avoir au moins une exacerbation de BPCO augmente en fonction de son stade GOLD :

- 44% pour le stade II,
- 57% pour le stade III,
- 69% pour le stade IV.

Les exacerbations sévères, notamment celles entrainant une hospitalisation, ont un impact négatif, à court et long terme sur la survie du patient. Les exacerbations participent également au déclin de la fonction respiratoire : le VEMS diminue, comme une descente de marches d'escalier, sans jamais revenir à un niveau de base. Pendant et après les exacerbations, le patient est moins actif physiquement, ce qui le plonge dans la sédentarité. L'absence de reprise d'activité physique par le patient, après une hospitalisation ou une exacerbation l'ayant conduit à l'hôpital, pourrait être reliée au risque de subir une nouvelle exacerbation. Le patient se trouve ainsi dans le cercle vicieux autour des exacerbations.

4.3 Coût

D'après le livre blanc de l'European Respiratory Society en 2001, le coût annuel de la BPCO est estimé à 38,7 billions d'euros. En France, le coût direct moyen annuel par patient a été estimé à 4366 euros, avec la répartition suivante :

- 41% de ce coût sont liés à la prise en charge et au suivi du patient
- 25% correspondent à la prise en charge des exacerbations
- 34% correspondent à la prise en charge des autres pathologies associées

La prise en charge ambulatoire des exacerbations est moins coûteuse que celle hospitalière : de 15 à 300 euros pour la première, versus 4000 euros pour la seconde.

Compte tenu des coûts importants de prise en charge, les populations les plus vulnérables financièrement sont les victimes au premier plan. De plus, la BPCO touche une population plus âgée donc plus fragile, et son apparition augmente chez les plus de 40 ans.

L'apparition de la maladie se répercute dans le quotidien du patient, d'un point de vue personnel comme professionnel. Le patient peut ainsi avoir une baisse d'activité professionnelle voire une période d'inactivité engendrée par la maladie. Le tabac étant le principal facteur de risque, il y a une véritable stigmatisation du patient BPCO. Les professionnels de santé, proposant à plusieurs reprises un sevrage tabagique, peuvent adopter un ton culpabilisant, et banaliser les symptômes du patient, car ils peuvent être liés aux nombreuses comorbidités associées. Selon le même schéma, les proches peuvent montrer moins de soutien, ce qui fragilise le patient BPCO.

Partie II : un arsenal thérapeutique diversifié

Pour soulager ces symptômes et préserver la qualité de vie des patients, différentes solutions thérapeutiques existent, qu'elles soient médicamenteuses ou non.
Les objectifs d'une prise en charge efficace de la BPCO sont les suivants[23] :

- Prévenir la progression de la maladie;
- Soulager les symptômes;
- Améliorer la tolérance à l'effort ;
- Améliorer l'état de santé;
- Prévenir et traiter les complications et les exacerbations;
- Diminuer la mortalité

La prise en charge dépend du stade de sévérité de la BPCO du patient, avec au préalable des mesures hygiéno-diététiques.

1. La Prise en charge non médicamenteuse

1.1 Sevrage tabagique

La première mesure à mettre en place avant tout traitement, est le sevrage tabagique si le patient est fumeur. En effet, le tabac est le principal facteur de risque de la BPCO. La fumée de cigarette stimule les cellules épithéliales respiratoires, et les macrophages, ce qui contribue à la production massive de médiateurs et cytokines, amplifiant la réaction inflammatoire.

Les seules mesures qui ont démontré la réduction de la mortalité chez les patients BPCO, sont le sevrage tabagique et l'oxygénothérapie chez les patients insuffisants respiratoires chroniques[24].

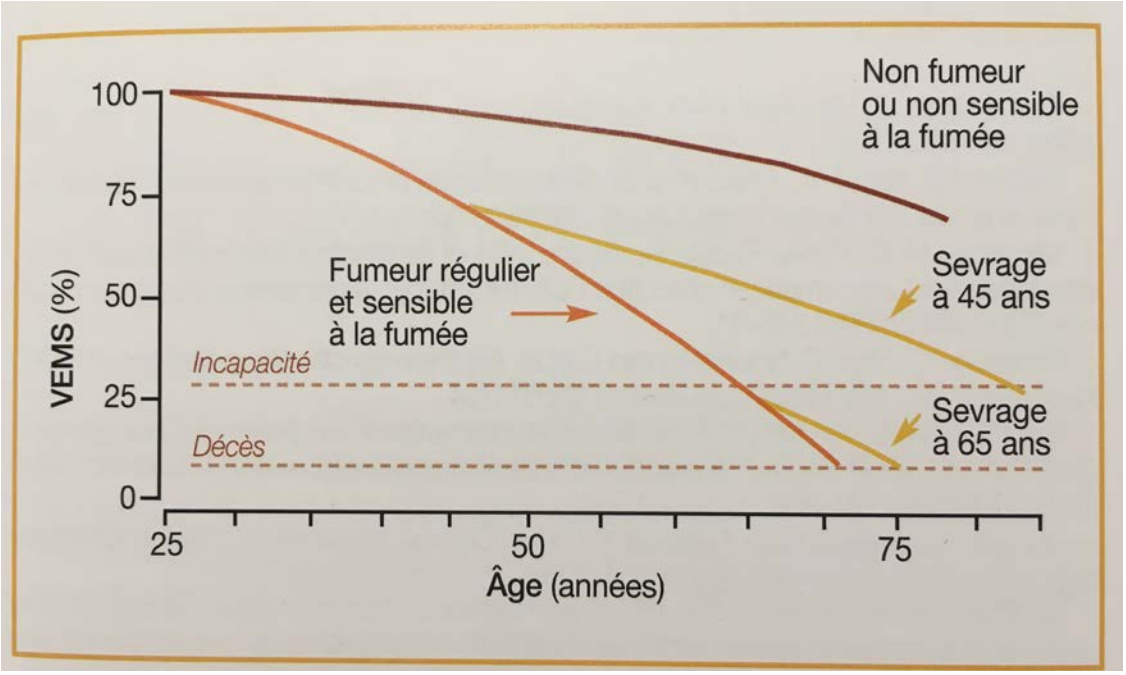


Figure 6 : Déclin du VEMS en fonction du statut tabagique, adapté de FLETCHER[25]

Cette courbe (figure 6) montre l'accélération du déclin du VEMS chez les sujets fumeurs. Chez un sujet non-fumeur, nous perdons en moyenne entre 0,3 et 0,5% de VEMS chaque année (environ 30mL). Or, chez un fumeur, le déclin est beaucoup plus rapide, en atteignant un niveau d'incapacité, puis de décès. En arrêtant de fumer, le patient voit sa courbe de VEMS reprendre une courbe physiologique. Il est ainsi démontré que le sevrage tabagique est bénéfique à tout âge.

Le sevrage tabagique s'applique quel que soit le stade de sévérité de la pathologie. D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), l'arrêt du tabac a pour objectif « d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique, de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire, de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations pour *in fine* améliorer la qualité de vie. »
Le médecin doit évaluer le tabagisme de son patient (quantification en paquet années, niveau de dépendance, freins et motivations à l'arrêt), afin de lui proposer une prise en charge adaptée et personnalisée, gage de la réussite du sevrage. Le pharmacien d'officine joue également un rôle pour accompagner le patient dans cette épreuve.

Pour ce faire, différents moyens sont à la disposition du patient. Les substituts nicotiniques sont les traitements de première intention, avec une adaptation de la posologie en fonction

des symptômes. La varénicline peut également être proposée en seconde ligne, après échec des substituts nicotiniques. D'autres techniques de sevrage sont possibles : thérapies cognitivo-comportementales, accompagnement psychologique, ou dans un centre de tabacologie entre autres.

Le sevrage tabagique est fondamental dans la prise en charge de la BPCO, néanmoins la majorité des patients n'arrêtent pas pour autant ou rechutent s'ils essayent. Il est essentiel de le proposer systématiquement à chaque consultation.

1.2 L'arrêt d'exposition aux autres facteurs de risques

La suppression de l'exposition aux facteurs de risques permet également de limiter l'impact de la pathologie. Il s'agit notamment des aéro-contaminants d'origine professionnelle : silice, poussières de charbon, poussières végétales, moisissures. Certains domaines de métiers sont particulièrement touchés : minier, BTP, agriculture, industrie textile. Pour confirmer le caractère professionnel attribuable à la BPCO, il est recommandé de contacter un médecin du travail, avec l'accord du patient. Celui-ci pourra confirmer le diagnostic d'une BPCO professionnelle et accompagner le patient dans la démarche de déclaration et de reconnaissance.

1.3 Vaccination

La vaccination est incontournable pour protéger les patients BPCO et éviter les risques d'exacerbations ou de décompensation. Il est recommandé aux patients BPCO de réaliser une vaccination antigrippale tous les ans, et une vaccination anti-pneumococcique tous les cinq ans. Malheureusement, cette couverture vaccinale est insuffisante : la moitié seulement des patients BPCO ont une vaccination antigrippale et seulement 27% ont réalisé une vaccination anti-pneumococcique[26]. Ces chiffres sont en ligne avec le climat actuel de méfiance à l'égard des vaccins. Ce constat est lourd de conséquence : comme l'appareil respiratoire ne joue plus le rôle de protection vis à vis des micro-organismes extérieurs (bactérie, virus), le patient BPCO est touché en première ligne.

1.4 Activité physique

L'activité physique est aussi une solution pour améliorer les symptômes de la BPCO. En effet, plus le niveau d'activité physique est élevé, plus les risques de morbi-mortalités sont bas[27]. Le patient BPCO est très souvent sédentaire: étant essoufflé de base, il craint que l'activité physique soit aussi responsable d'un essoufflement et d'une aggravation de ses symptômes. Or, cette limitation des activités quotidiennes entraine une fonte musculaire (les muscles ne sont plus sollicités) et *in fine* ceci entraine une sensation d'essoufflement à l'effort.

1.5 Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire dispose de deux composantes essentielles : le réentrainement physique ainsi que l'éducation thérapeutique du patient. Ce programme multidisciplinaire a pour objectif de réduire la dyspnée du patient, améliorer sa qualité de vie et renforcer son autonomie. D'après la HAS, cette prise en charge peut être proposée « chez tous les patients présentant une incapacité (dyspnée ou diminution de la tolérance à l'effort) et/ou un handicap d'origine respiratoire qui en résulte (réduction des activités sociales, personnelles ou professionnelles) », et cela malgré un traitement médicamenteux adapté et bien suivi. Elle s'adresse aux patients atteints au moins d'une BPCO de stade II, quel que soit leur âge, leur niveau de tolérance à l'effort, et surtout, elle est d'autant plus efficace chez les patients motivés. Elle peut se pratiquer lors de l'hospitalisation du patient (ex : unité Soins de Suite et de Réadaptation), en ambulatoire dans un centre associé à une structure hospitalière ou même au domicile du patient. Avant de pouvoir bénéficier de ce programme d'accompagnement, le patient est évalué, en général par son pneumologue. C'est ce dernier ou le médecin de médecine physique et de réadaptation qui coordonne le plan de traitement, autour des autres professionnels impliqués : kinésithérapeute, médecin généraliste, diététicien(ne), infirmier(e), tabacologue, psychologue, moniteur d'activités physiques, assistante sociale, médecin du travail, association de patients.

Cette prise en charge intègre différents éléments[15] :

- L'exercice physique : pour favoriser le renforcement des muscles respiratoires, augmenter la tolérance à l'effort, et réduire la dyspnée ;

- Le désencombrement bronchique : pour favoriser l'élimination des sécrétions et nettoyer l'arbre bronchique ;
- L'accompagnement nutritionnel : évaluation et conseils par une diététicienne, selon l'état nutritionnel du patient (dénutrition ou surpoids) ;
- Le soutien psychologique : par exemple, la gestion de l'angoisse générée par la dyspnée ;
- La prise en charge du tabagisme, des addictions et/ou de l'exposition professionnelle, grâce à l'accompagnement par le médecin tabacologue, addictologue ou le médecin du travail ;
- L'éducation thérapeutique : renforcer l'autonomie du patient et le rendre plus acteur dans sa maladie. Elle comprend la connaissance de la maladie, l'importance du sevrage tabagique, les différents traitements de fond et de la crise, la gestion de l'activité physique, les signes d'alertes des exacerbations.

Il existe en France une centaine de centres de réhabilitation respiratoire. Cette couverture non optimale, ne facilite pas un retour à domicile du patient dans les meilleures conditions. En effet, le patient se retrouve seul après plusieurs semaines de programme, et l'absence de proximité géographique d'un centre ne va faire que limiter sa motivation. De plus, le refus de l'Assurance Maladie concernant la prise en charge du réentrainement à l'effort en ambulatoire compromet l'amélioration de la santé des patients[28]. En 2017, seulement 5 à 10% des patients BPCO bénéficiaient de la réhabilitation respiratoire[29]. Il est important de rappeler son importance et ses résultats auprès des médecins, ainsi qu'auprès du grand public.

2. La prise en charge médicamenteuse

2.1 Les recommandations

Aujourd'hui en France, plus d'une vingtaine de spécialités dont l'indication est le traitement de la BPCO sont mises sur le marché, sans tenir compte des inhalateurs, tous différents les uns des autres entre les laboratoires. De plus, il faut garder en tête qu'il s'agit de traitements symptomatiques et non pas curatifs. Ce riche arsenal thérapeutique est à l'origine d'une confusion auprès des médecins généralistes, des pneumologues, des pharmaciens, mais aussi

des patients qui peuvent changer fréquemment de traitement selon les variations de leur état de santé. Ceci complexifie d'autant plus la prise en charge de cette maladie, silencieuse et mortelle. Commençons par revoir la prise en charge thérapeutique du patient BPCO à l'état stable, et principalement des traitements inhalés.

2.1.1 Les recommandations de la HAS

Ces recommandations datent de 2014 et n'ont pas été révisées à ce jour. Selon la HAS, la prise en charge dépend de la sévérité de la BPCO, principalement défini par l'obstruction bronchique (figure 7). Avant tout traitement pharmacologique, le traitement symptomatique est instauré, notamment le sevrage tabagique, la vaccination, l'éducation thérapeutique du patient. Cette approche sera également reprise dans les recommandations GOLD et SPLF que nous aborderons dans ces prochaines lignes. Notons un point particulier : en France, les corticoïdes inhalés seuls (non associés avec une autre molécule) ne disposent pas de l'AMM pour la BPCO. Ainsi, ils ne sont indiqués qu'avec des bronchodilatateurs de longue durée d'action chez le patient sévère (VEMS < 50%), en cas d'exacerbations répétées et de symptômes significatifs persistants malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action seul.

Ainsi selon la HAS, le traitement thérapeutique dépend du stade de BPCO défini selon l'obstruction bronchique (VEMS) et non pas les symptômes (exacerbation et dyspnée utilisés pour les recommandations GOLD et SPLF que nous verrons dans ces prochaines lignes). La HAS recommande de commencer toujours par un traitement thérapeutique, avec les corticoïdes inhalés à la demande. Les corticoïdes inhalés sont recommandés dès le stade III, ce qui n'est pas le cas des autres recommandations.

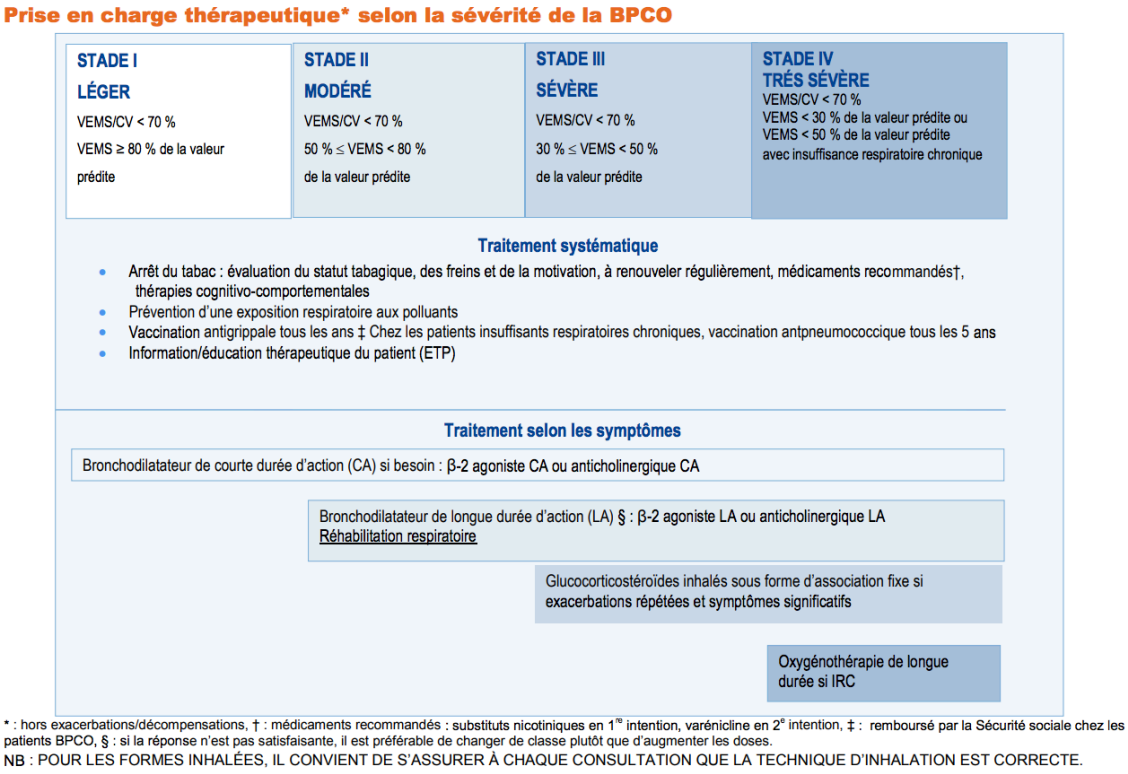


Figure 7 : Les recommandations de prise en charge de la BPCO par la HAS [15]

2.1.2 Les recommandations GOLD

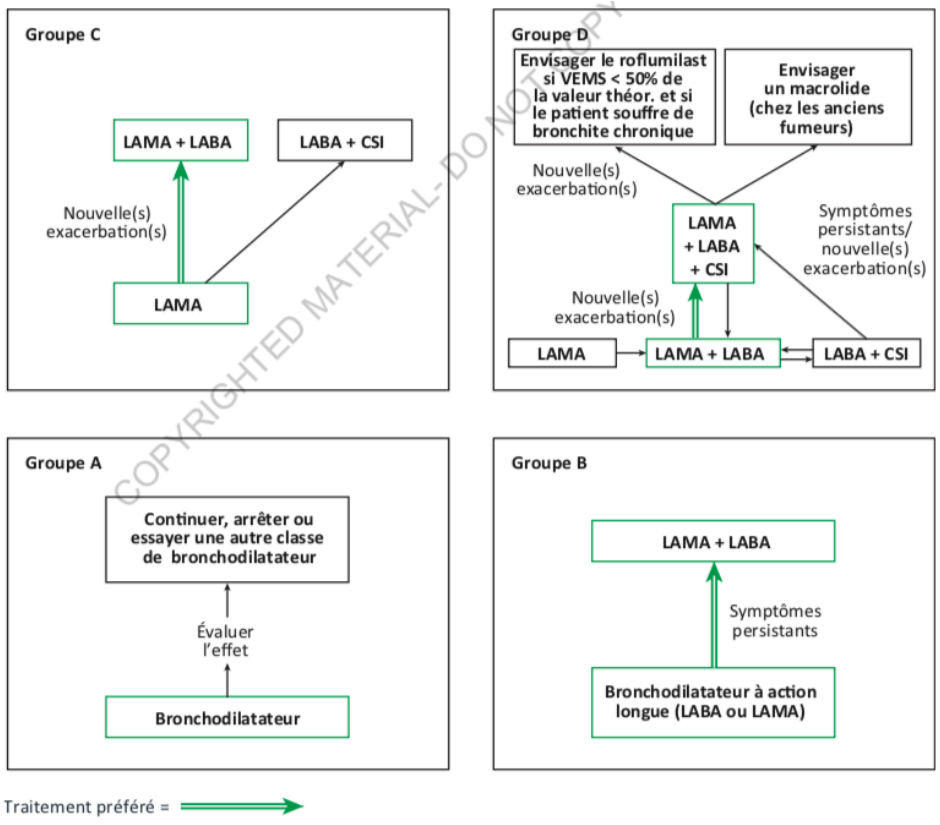
Le comité Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) publie les recommandations de la prise en charge de la BPCO depuis 2001. Plusieurs révisions majeures ont eu lieu, notamment en 2006, 2011 et 2017.

En 2006, les recommandations GOLD reconnaissent 4 stades de la maladie (stade léger à stade très sévère) en fonction de l'obstruction bronchique, mesurée par le VEMS. Pour chaque stade, une solution thérapeutique est proposée. L'ajout d'un corticoïde au traitement par bronchodilatateur est recommandé dès le stade sévère et si les exacerbations sont répétées. La HAS s'est appuyée sur ces recommandations de 2006 pour guider les recommandations applicables en France.

En 2011, un changement majeur apparaît dans le classement. Le tableau des stades est désormais à trois entrées, avec les symptômes, les antécédents d'exacerbation et le VEMS. Ce nouveau tableau permet d'avoir 4 catégories différentes de patients : A, B, C ou D. Pour

chaque groupe de patients, des solutions thérapeutiques sont également proposées. Ainsi, les corticoïdes inhalés sont identifiés pour répondre aux patients des groupes C et D (exacerbateurs fréquents et/ou qui ont un VEMS inférieur ou égal à 50%, avec ou sans symptômes). Ces recommandations de 2011 ne sont reprises ni par la SPLF, ni par la HAS : d'une part car cela ne respecte pas toujours les indications d'AMM des AFCSI, d'autre part car certaines recommandations n'ont pas été étayées par des études.

Un autre tournant fut atteint il y a deux ans : les recommandations GOLD positionnent les bronchodilatateurs comme traitement central dans la prise en charge de la BPCO, notamment suite à la publication des études FLAME et SPARK de Novartis (figure 8 : les traitements et les transitions préférés sont entourés en vert). Le tableau revient à la double entrée, focalisé sur les exacerbations et les symptômes (échelle de dyspnée mMRC et impact de la maladie avec le COPD Assessment Test (CAT)). Le VEMS a été supprimé de la classification. Ces recommandations ont été reprises et adaptées par la SPLF la même année.



COPYRIGHTED MATERIAL- DO NOT COPY

Figure 8 : Algorithmes du traitement pharmacologique en fonction du grade GOLD[30]

En 2019, la classification des groupes ABCD repose sur les mêmes critères, les traitements recommandés sont identiques selon les classes. Quelles sont alors les nouveautés de cette année ? Nous notons l'accent mis sur les comorbidités : ces comorbidités peuvent influencer la mortalité et l'hospitalisation du BPCO, il est primordial de les rechercher activement et de les traiter. Les plus fréquentes sont les comorbidités cardiaques. Il n'est pas nécessaire d'adapter le traitement de la BPCO en cas d'arythmie ou d'hypertension, cependant il faut rester prudent lors de la prescription de bronchodilatateur B2 à courte durée d'action chez un patient présentant de l'arythmie. Autre comorbidité à surveiller : l'ostéoporose, qui peut être majorée notamment en cas de prise de corticoïdes systémiques. En outre, la réévaluation continue fait l'objet d'un nouveau paragraphe dans ces recommandations. Cette réévaluation se décompose en 3 points :

- Vérifier : réinterroger régulièrement le patient BPCO sur ses symptômes, notamment la dyspnée et l'exacerbation
- Évaluer : vérifier les techniques d'inhalation et d'observance, apprécier l'intérêt des approches non pharmacologiques (sevrage tabagique, vaccination, réhabilitation respiratoire)
- Adapter : escalader le traitement pharmacologique si l'état du patient se dégrade, mais également le faire dans l'autre sens. La désescalade thérapeutique doit être effectuée si le traitement n'est pas efficace. Par exemple, on enlève le corticoïde inhalé qui a été instauré s'il n'est plus efficace, ou si le patient ressent des effets indésirables. Il ne faut pas hésiter à changer de molécule et de dispositif d'inhalation, car ils ont tous leurs spécificités, et il y en a qui convienne mieux que d'autres aux patients.

Enfin, des algorithmes concernant le traitement pharmacologique de suivi ont été proposé, selon deux objectifs de prise en charge : d'une part la diminution de la dyspnée, d'autre part la diminution des exacerbations. Dans le premier cas du patient dyspnéique, s'il n'est pas exacerbateur, l'instauration des CSI n'est pas recommandée. Si le patient est sous une monothérapie de bronchodilatateur, on peut le mettre sous une double bronchodilatation ou envisager de changer de molécule ou de dispositif. La désescalade de la triple thérapie (2 bronchodilatateurs + corticoïde inhalé) ou d'une association de bronchodilatateur avec un corticoïde inhalé peut s'effectuer vers une double bronchodilatation, si le patient présente une pneumonie, ou ne répond pas au corticoïde inhalé. Dans le deuxième cas du patient

exacerbateur, s'il est déjà sous un bronchodilatateur (LABA ou LAMA), la prescription des AFCSI est recommandée selon le niveau d'éosinophilie sanguine :

- Si le taux d'éosinophilie est supérieur à 300µL
- Si le taux d'éosinophilie est supérieur à 100µL et le patient a présenté 2 exacerbations modérées ou 1 hospitalisation

La désescalade thérapeutique de la triple thérapie ou depuis l'AFCSI est envisageable vers la double bronchodilatation en cas de pneumonie, ou d'absence de réponse au CSI.

2.1.3 Les recommandations de la SPLF

Malgré la prise en considération d'un point de vue clinique ces dernières années, cette classification GOLD reste tout de même complexe en pratique pour les médecins. En effet, cette classification nécessite de tenir compte de nombreux critères, et il existe une forme d'hétérogénéité des exacerbations au sein de tous les groupes de patients, rendant compliqué leur identification optimale. C'est dans cette optique que la SPLF a réalisé en 2017 cette proposition d'algorithme de prise en charge thérapeutique dans la BPCO (figure 9). Dans la partie suivante, nous verrons les différentes classes thérapeutiques, et à quel moment elles interviennent dans l'algorithme de prise en charge de la SPLF.

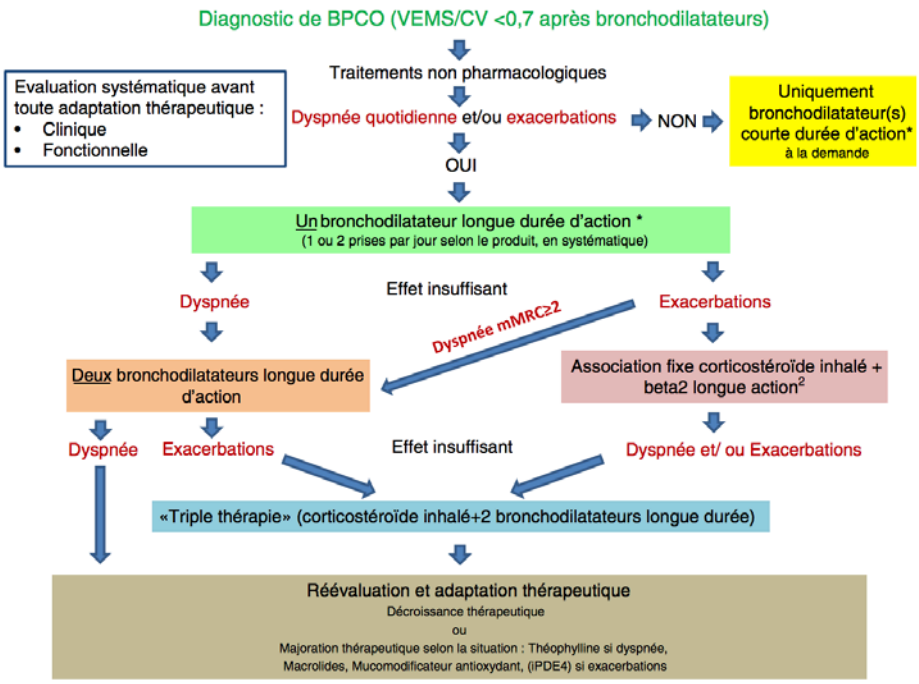


Figure 9 : Proposition d'algorithme de prise en charge thérapeutique de la BPCO par la SPLF [3]

Nous analyserons successivement les différentes thérapeutiques à la disposition du patient BPCO.

2.2 Les classes thérapeutiques

Pour cette partie, nous nous pencherons sur les différentes classes thérapeutiques. L'ensemble des traitements sont répertoriés dans le tableau 4 page 45 (or les traitements à la demande).

2.2.1 LES BRONCHODILATATEURS

En première intention, nous retrouvons les bronchodilatateurs de courte durée d'action, qui peuvent être utilisés à tout stade. Ces bronchodilatateurs sont retrouvés en association dans plusieurs spécialités à partir du stade 2. Les bronchodilatateurs, pris à la demande pour soulager les symptômes ou les aggravations, ou en continu comme traitement de fond, constituent le traitement principal de la BPCO. Ils agissent sur la diminution de la dyspnée, la diminution de la fréquence des exacerbations, ce qui améliore la qualité de vie des patients.

Nous distinguons deux types de bronchodilatateurs, qui ont un mécanisme d'action complémentaire :

- Les anticholinergiques : ils sont des antagonistes aux récepteurs muscariniques. Le système nerveux parasympathique est responsable de l'activité du muscle lisse bronchique et de la sécrétion du mucus des voies aériennes. Il se compose d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, et de 5 sous types de récepteurs muscariniques. En bloquant ainsi les récepteurs M3 impliqués dans la bronchoconstriction, les anticholinergiques entrainent une relaxation du muscle lisse des bronches. En effet, l'acétylcholine ne peut plus se fixer sur son récepteur, occupé par l'anticholinergique, ce qui entraine la bronchodilatation.
- Les agonistes β2 adrénergiques : ils se fixent sur le récepteur β2 adrénergique du muscle lisse bronchique, assurant ainsi la bronchodilatation.

D'un point de vue thérapeutique, il existe une classification des bronchodilatateurs en fonction de leur durée d'action.

2.2.1.1 LES BRONCHODILATATEURS D'ACTION RAPIDE

Ils peuvent être utilisés à la demande, si le patient présente une dyspnée quotidienne et/ou des exacerbations.

Un seul anticholinergique d'action courte est commercialisé en France : le bromure d'ipratropium (Atrovent ®) ainsi que des génériques.

Il existe plusieurs β2 adrénergiques d'action courte :

- Le salbutamol sulfate : Airomir® Autohaler®, Ventilastin® Novolizer®, Ventoline®
- Le terbutaline sulfate : Bricanyl® Turbuhaler®

Enfin, il existe une association anticholinergique et β2 adrénergique : le fénotérol et l'ipratropium, dans la spécialité Bronchodual®.

Ces bronchodilatateurs ont une durée d'action de quatre à six heures. Ils constituent le traitement des malades peu symptomatiques sans exacerbations.

L'effet bronchodilatateur des anticholinergiques de courte durée d'action est plus prolongé (huit heures après administration) que celui des β2 agonistes de courte durée d'action.

2.2.1.2 LES BRONCHODILATATEURS D'ACTION LENTE

En monothérapie, ils sont indiqués en première ligne. Selon la HAS, ils sont recommandés lorsqu'un traitement symptomatique continu est nécessaire, c'est à dire lorsque la dyspnée persiste malgré l'utilisation plusieurs fois par jour d'un bronchodilatateur de courte durée d'action. Ils ont une durée d'action de douze à vingt-quatre heures.

Plusieurs spécialités de β2 adrénergiques d'action longue sont commercialisées (LABA) :

- Indacatérol : Onbrez® Breezhaler®
- Olodatérol : Striverdi® Respimat®
- Formotérol : Asmélor® Novolizer®, Foradil® Aerolizer®, Formoair®
- Salmétérol : Serevent® et Serevent® Diskus®

Les deux premiers sont à administrer une fois par jour, et les autres sont en deux prises journalières.

Les effets secondaires des β2 adrénergiques inhalés sont plus faibles que ceux pris per os. L'activation des récepteurs β2 adrénergiques peut être à l'origine d'effets indésirables cardiaque, comme une tachycardie sinusale de repos et des anomalies du rythme cardiaque.

De plus, il existe plusieurs anticholinergiques d'action longue (LAMA) :

- le bromure de tiotropium : Spiriva® Handihaler® et Spiriva® Respimat®
- Le bromure d'uméclidinium : Incruse® Ellipta®
- Le bromure de glycopyrronium : Seebri® Breezhaler®

Les anticholinergiques ont pour principal effet indésirable d'entrainer une sécheresse buccale. D'après de nombreuses études, ils sont actuellement préférés aux β2 adrénergiques en monothérapie en cas d'exacerbations, car seraient plus efficaces sur ce critère.

L'algorithme de la SPLF propose d'instaurer la prise en charge de la BPCO par une monothérapie de bronchodilatateurs, plutôt qu'une bithérapie. Ceci s'explique par un raisonnement au regard du rapport bénéfice-risque mais aussi par rapport au coût. Tout d'abord, il n'existe pas à ce jour de grande étude de sécurité sur la bithérapie de bronchodilatateurs au long terme, chez des patients à risque, notamment cardiovasculaires. Deuxièmement, l'amplitude d'efficacité entre la monothérapie et la bithérapie est faible. Enfin, pour des raisons économiques, la monothérapie est moins onéreuse qu'une association de deux bronchodilatateurs.

2.2.1.3 LES ASSOCIATIONS FIXES DE BRONCHODILATATEURS

Trois associations sont sur le marché en France :

- Uméclidinium + Vilantérol : Anoro® Ellipta®
- Tiotropium + Olodatérol : Spiolto® Respimat®
- Glycopyronnium + indacatérol : Ultibro® Breezhaler®

Les AMM de ces 3 spécialités ont été délivrées comme traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de l'adulte, atteint de BPCO modérée à sévère.

Cette association d'un anticholinergique et d'un β2 adrénergique, est indiquée pour les patients présentant une dyspnée, malgré l'effet insuffisant de bronchodilatateur en

monothérapie. Elle peut également être proposée pour des patients exacerbateurs et présentant à la fois une dyspnée supérieure ou égale à deux selon l'échelle mMRC.

2.2.2 LES CORTICOSTEROÏDES INHALES EN ASSOCIATION FIXE

De nombreuses spécialités renfermant l'association d'un cortico-stéroïde inhalé (CSI) et d'un LABA (β2 adrénergique) existent en France :

- Budésonide + formotérol : Duoresp® Spiromax, Symbicort® Rapihaler® et Symbicort® Turbuhaler®
- Béclométasone + formotérol : Innovair® (ou Formodual®), Innovair® Nexthaler® (ou Formodual® Nexthaler®)
- Fluticasone + salmétérol : Seretide® Diskus®
- Fluticasone + vilantérol : Relvar ®Ellipta®

Cette association est indiquée chez les patients exacerbateurs en deuxième intention, malgré un traitement par bronchodilatateur d'action longue insuffisant. Certaines de ces spécialités disposent d'un AMM dans le traitement de l'asthme.

Des effets indésirables systémiques des CSI ont été relevé (figure 10) dans des études observationnelles, ce qui limitent leur utilisation dans une classe particulière de patients : les plus exacerbateurs, et bien sûr une introduction toujours selon le rapport bénéfices/risques.

	Essais randomisés contrôlés	Études observationnelles	Revues systématiques
Pneumonies	✔	✔	✔
Mycobactéries		✔	
Risque fracturaire osseux		✔	✔
Amincissement et fragilisation cutanée	✔		
Cataracte		✔	
Diabète		✔	
Candidose oropharyngée	✔	✔	✔

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des effets indésirables imputables ou possiblement imputables aux corticostéroïdes inhalés chez des patients atteints de BPCO[31]

Les études observationnelles relèvent une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type II chez les patients sous AFCSI, et d'aggravation d'un diabète préexistant. Elles soulignent également un risque supplémentaire de fractures pour le patient BPCO. En outre, le risque de cataracte est discuté selon les deux études répertoriées (Cumming et TORCH). Un effet indésirable particulièrement remonté est le risque de pneumonie, bien référencé dans la littérature. Selon l'étude TORCH, ce risque est de +64% après 3 ans de prise.

A ce jour, quelques études ont réalisé la comparaison entre une double association de bronchodilatateurs et à une association de CSI avec un LABA. D'après l'étude DYNAGITO, l'association indacatérol/glycopyrronium améliore le VEMS et la dyspnée chez les patients symptomatiques sans exacerbation l'année précédente, par rapport à la combinaison salmétérol/fluticasone. D'après l'étude LANTERN, l'association indacatérol/glycopyrronium améliore aussi le VEMS et retarde l'apparition de la première exacerbation, versus l'association salmétérol/fluticasone. Enfin d'après l'étude FLAME, l'association glycopyrronium/indacatérol a démontré sa supériorité sur les exacerbations modérées et sévères versus l'association salmétérol/fluticasone (réduction de 17%). De plus, une amélioration du VEMS et de la qualité de vie a été reportée avec l'association de bronchodilatateur versus l'AFCSI.

2.2.3 LA TRITHERAPIE

Deux nouvelles spécialités ont été commercialisé l'année dernière : il s'agit d'une association d'un anticholinergique, d'un β2 adrénergique et d'un corticostéroïde inhalé. Nous parlons ainsi de triple thérapie, ou de trithérapie. Ces deux spécialités sont :

- Béclométasone + formotérol + glycopyrronium : TRIMBOW®
- Fluticasone + vilantérol + umeclidinium : TRELEGY®

Cette triple association est recommandée en ultime recours, après échec d'une double bronchodilatation ou d'une association fixe de corticostéroïde inhalé avec un β2 adrénergique.

Pour accompagner ces 2 lancements thérapeutiques, 2 études cliniques ont été réalisées. Tout d'abord, l'étude TRIBUTE du laboratoire Chiesi, a comparé la triple thérapie TRIMBOW versus l'association de doubles bronchodilatateurs ULTIBRO pendant 52 semaines, en termes de taux d'exacerbations modérées à sévères chez les patients BPCO. Néanmoins, de nouvelles études sont nécessaires pour comparer la bithérapie à la trithérapie.

Classe thérapeutique	Prise 1 fois / jour	Prise 2 fois / jour
MONOTHERAPIE		
Bronchodilatateur β2 agoniste	• Onbrez Breezhaler® (indacatérol) • Striverdi Respimat® (olodatérol)	• Asmelor Novolizer® (formotérol) • Foradil Aerolizer® (formotérol) • Formoair® (formotérol) • Serevent® (Salmétérol) • Serevent Diskus® (Salmétérol)
Bronchodilatateur anticholinergique	• Incruse Ellipta® (uméclidinium) • Seebri Breezhaler® (glycopyrronium) • Spiriva Handihaler® (tiotropium) • Spiriva Respimat® (tiotropium)	
BITHERAPIE		
Bronchodilatateur β2 agoniste + Bronchodilatateur anticholinergique	• Anoro Ellipta® (vilantérol + uméclidimium) • Spiolto Respimat® (olodatérol + tiotropium) • Ultibro Breezhaler® (indacatérol + glycopyrronium)	
Bronchodilatateur β2 agoniste + corticoïde	• Relvar Ellipta® (vilantérol + fluticasone) • Revinty Ellipta® (vilantérol + fluticasone)	• DuoResp Spiromax® (Formotéol + budésonide) • Innovair® (formotérol + béclométasone) • Innovair Nexthaler (formotérol + béclométasone) • Seretide Diskus® (salmétérol + fluticasone) • Symbicort Rapihaler® (formotérol + budésonide) • Symbicort Turbuhaler®
TRITHERAPIE		
Bronchodilatateur β2 agoniste + Bronchodilatateur anticholinergique + corticoïde	• Ellebrato Ellipta® (vilantérol + uméclidinium + fluticasone) • Trelegy Ellipta® (vilantérol + uméclidinium + fluticasone	• Trimbow® (formotérol + glycopyrronium + béclométasone)

Tableau 6 : Tableau des traitements de fond indiqués dans la BPCO, à partir du VIDAL

2.3 La prise en charge des exacerbations

La prise en charge en aigu des exacerbations, dispose de spécificités, et se distingue du traitement de fond de la BPCO.

Les principaux traitements de l'exacerbation sont les suivants :

- les bronchodilatateurs inhalés : ils sont recommandés en première intention ;
- l'antibiothérapie, en cas de majoration de la purulence des exacerbations. La durée recommandée est de 5 jours ;
- les corticoïdes systémiques, au cas par cas compte tenu de la possibilité de survenue d'effets indésirables systémiques. La durée recommandée du traitement est de 5 jours, avec 30-40 mg/j de prednisone.

Il n'y a pas suffisamment d'arguments dans la littérature pour recommander l'utilisation des corticoïdes inhalés, dans la prise en charge d'une exacerbation aigue.

Si les symptômes ne se sont pas améliorés malgré le traitement, avant tout changement de classe thérapeutique, il est nécessaire d'éliminer les autres causes d'inefficacité : revoir le diagnostic différentiel, rechercher s'il existe une mauvaise observance par le patient, vérifier la technique d'utilisation des inhalateurs. En effet, l'amélioration des paramètres spirométriques est plus fortement reliée à la quantité de bronchodilatateur déposée au niveau pulmonaire qu'à la dose administrée, soulignant l'importance de bien vérifier la technique d'inhalation avant tout changement de traitement[32].

2.4 L'importance de l'inhalateur

Après nous être penchés sur les molécules disponibles sur le marché, intéressons-nous aux différents dispositifs médicaux permettant leur libération : les inhalateurs. Nous nous intéresserons aux inhalateurs utilisés en traitement de fond, sans mentionnés ceux utilisés à la demande.

2.4.1 Présentation des inhalateurs commercialisés en France

2.4.1.1 RESPIMAT®



Figure 10 : Descriptif de l'inhalateur RESPIMAT®[33]

Le Respimat (figure 10) est un inhalateur présent dans plusieurs spécialités : Striverdi® **(**β2 agoniste), Spiriva® (anticholinergique) et Spiolto® (association anticholinergique et β2 agoniste), commercialisés par Boehringer Ingelheim. En termes de posologie, il faut inhaler 1 fois par jour en 2 bouffées le produit. Cet inhalateur se distingue des autres par la présence d'une cartouche, qui doit être chargée initialement par le pharmacien.

2.4.1.2 Diskus®



Figure 11 : L'inhalateur DISKUS®
[Source : https://sites.google.com/site/intranetgsktkm/programa-juntos/seretide-diskus, consultée le 18/05/2019]

Le Diskus (figure 11) est l'inhalateur de 2 spécialités : le Serevent® (β2 agoniste) et le Seretide® (association d'un β2 agoniste et d'un corticoïde inhalé), commercialisés par le laboratoire GSK. Il s'agit de l'un des plus vieux inhalateurs du marché, son AMM date de 2001.

2.4.1.3 BREEZHALER®



Figure 12 : La gamme Breezhaler®[34]

Le Breezhaler® est l'inhalateur de 3 spécialités : Onbrez® (β2 agoniste), Seebri® (anticholinergique) et Ultibro® (association des 2 spécialités précédentes, double bronchodilatateur avec anticholinergique et β2 agoniste), commercialisés par le laboratoire Novartis (figure 12). Cet inhalateur a pour particularité le triple contrôle de la prise du médicament :

- Visuel, à travers la gélule transparente contenant la poudre
- Gustatif, avec le goût sucré du lactose, excipient de la poudre
- Auditif, avec le bourdonnement de la gélule dans son logement lors de l'inspiration

2.4.1.4 ELLIPTA®



Figure 13 : L'inhalateur ELLIPTA®[35]

L'ELLIPTA® (figure 13) est l'inhalateur le plus répandu sur le marché. Il contient près de 6 spécialités différentes : Incruse® (bromure d'uméclidinium), Anoro® (bromure d'uméclidinium et vilantérol), Relvar® (vilantérol et furoate de fluticasone), Trelegy® (furoate de fluticasone, vilantérol, uméclidinium), Revinty® (furoate de fluticasone, vilantérol), Elebrato® (furoate de fluticasone, vilantérol et uméclidinium), et Laventair® (uméclidinium et vilantérol).

2.4.1.5 HANDIHALER®



Figure 14 : L'inhalateur HandiHaler®[36]

Le HANDIHALER® (figure 14) est un inhalateur ne contenant qu'une seule spécialité : le SPIRIVA® (tiotropium). Il est commercialisé par le laboratoire Boehringer Ingelheim. Cet inhalateur accueille des gélules contenant de la poudre pour inhalation.

2.4.1.6 NEXTHALER®



Figure 15 : L'inhalateur NEXTHALER®

[Source : https://www.lequotidienpharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2014/10/06/innovair-nexthaler-1006-ugdose_187091, consultée le 18/05/2019]

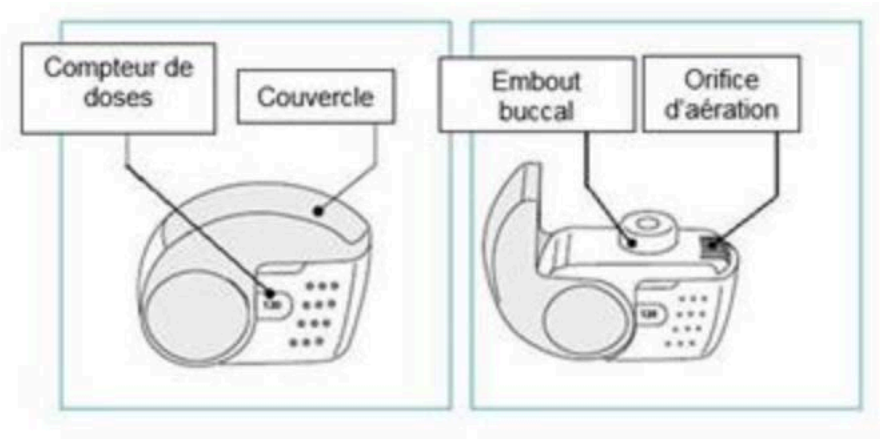


Figure 16 : Schéma de l'inhalateur NEXTHALER®[37]

Le NEXTHALER® (figures 15 et 16) renferme deux spécialités, toutes deux étant une association d'un bronchodilatateur et d'un corticoïde inhalé : d'une part, INNOVAIR® (200µg de dipropionate de béclométasone et 6 µg de fumarate de formotérol) et d'autre part FORMODUAL® (100µg de dipropionate de béclométasone et 6 µg de fumarate de formotérol). Cet inhalateur est commercialisé par le laboratoire CHIESI. Il s'agit d'un inhalateur multidoses, renfermant une poudre blanche à blanc cassé.

2.4.1.7 RAPIHALER®



Figure 17 : L'inhalateur Rapihaler

[Source : https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6439-SYMBICORT-RAPIHALER.html, consultée le 18/05/2019]

Le Symbicort Rapihaler (figure 17) est une suspension pour inhalation en flacon pressurisé de 120 doses. Il contient la spécialité Symbicort : une association d'un corticoïde inhalé (budésonide) et d'un bêta2-agoniste de longue durée d'action (formotérol). Ce dispositif est commercialisé depuis 2017 par le laboratoire Astra Zeneca.

2.4.1.8 TURBUHALER ®



Figure 18 : L'inhalateur Turbuhaler®

[Source : https://posomed.fr/product/52673/SYMBICORT-TURBUHALER-100-6-microgrammes-par-dose-poudre-pour-inhalation, consultée le 18/05/2019]

Le Turbuhaler® (figure 18) est un inhalateur plus ancien (son AMM date de 2003) et plus connu que le précédent, et contenant les mêmes molécules. Trois posologies existent avec cet inhalateur : 100µg de budésonide et 6µg de fumarate de formotérol ; 200µg de budésonide et 6µg de fumarate de formotérol ; 400µg de budésonide et 12µg de fumarate de formotérol.

2.4.2 Les critères de choix d'un inhalateur

Parmi toutes ces molécules, le médecin généraliste et le pneumologue ont l'embarras du choix. Outre la molécule, et quelle que soit sa classe thérapeutique, un autre critère est primordial pour assurer l'efficacité du traitement : il s'agit du choix de l'inhalateur. En effet, les médecins doivent prescrire un traitement dans le dispositif le plus adapté pour leurs patients. Les inhalateurs ont tous leurs particularités : certains sont plus faciles à manœuvrer, ne nécessitent pas de coordination main poumon, d'autres exigent un débit inspiratoire plus conséquent. Néanmoins, même si l'inhalateur est adéquat pour le patient, le traitement sera correctement pris si le patient comprend la méthode d'administration et manipule correctement son inhalateur.

L'étude INHALER[38], réalisée par Mathieu MOLIMARD et son équipe, a été menée en 2017 pour étudier l'impact de la manipulation en vie réelle des inhalateurs par les patients atteints de BPCO, sur le taux d'exacerbations sévères. En effet, la manipulation de l'inhalateur, n'est pas prise en considération lors des essais cliniques, car les patients inclus sont éduqués au préalable sur le mode opératoire. Cette manipulation, si elle n'est pas bien réalisée, peut impacter sur la délivrance de la dose médicamenteuse et *in fine* minimiser l'effet thérapeutique attendu.

L'évaluation de la manipulation des inhalateurs en vie réelle a été réalisée par des médecins généralistes et des pneumologues auprès de leur patientèle. Concernant les caractéristiques d'inclusion, les patients devaient avoir plus de 40 ans, sont des fumeurs ou d'anciens fumeurs de plus de 10 paquets années, et utilisent un inhalateur depuis plus d'un mois dans le cadre du traitement de la BPCO. Les médecins ne devaient pas préciser les modalités d'administration auprès de leurs patients avant ce test, et devaient prêter attention à la préparation de la dose et l'administration en elle-même. Seul les inhalateurs les plus prescrits ont été analysés : le Breezhaler®, le Diskus®, le Handihaler®, le pMDI (inhalateur de poudre sèche), le Respimat®, et le Turbuhaler®. Plusieurs types d'erreurs ont été prises en considération :

- Des erreurs indépendantes de l'inhalateur : par exemple, l'absence d'expiration avant l'inhalation, l'inspiration par le nez versus la bouche, l'absence de pause inspiratoire après l'inhalation.
- Des erreurs dépendantes de l'inhalateur (tableau 7) :

Inhalateur	Erreurs critiques
Breezhaler®	• Echec pour insérer la gélule dans son logement • Echec pour percer la gélule et relâcher le bouton • Poudre restant dans la gélule après inhalation
Diskus®	• Echec pour lever la manette • Utilisation malgré l'absence de dose restante indiquée par le compteur de dose
Handihaler®	• Ouverture du blister adjacent • Echec pour insérer la gélule dans son logement • Echec pour percer la gélule et relâcher le bouton • Poudre restant dans la gélule après inhalation
pMDI	- Mauvaise coordination main poumon
Respimat®	• Manque de cartouche dans l'inhalateur • Utilisation malgré l'absence de dose restante indiquée sur le compteur de dose • Echec lors de la rotation de l'inhalateur pour délivrer la dose • Mauvaise coordination main –poumon
Turbuhaler®	• Difficulté à tenir l'inhalateur pendant la rotation du manche • Oubli de la rotation du manche dans le sens des aiguilles d'une montre, puis dans l'autre sens jusqu'au clic • Utilisation malgré l'absence de dose restante indiquée sur le compteur de dose

Tableau 7 : Erreurs critiques de manipulation spécifique à chaque inhalateur

En termes de méthodes, des questionnaires ont été envoyé aux médecins généralistes et pneumologues souhaitant réaliser cette étude. Afin d'assurer un nombre cohérent de questionnaires proportionnels aux devices prescrits à leurs patients, le nombre de questionnaires a été défini selon les parts de marchés de 2014 des différents inhalateurs :

- 3 questionnaires pour les inhalateurs possédant une part de marché inférieure à 10% (Breezhaler® et Respimat®)
- 2 questionnaires pour les inhalateurs possédant une part de marché comprise entre 10 et 20% (Handihaler®)

- 1 questionnaire pour les inhalateurs possédant une part de marché supérieure à 20% (Diskus®, pMDI et Turbuhaler®).

En termes de résultats, de nombreux professionnels ont participés à l'étude INHALER : 212 médecins généralistes et 50 pneumologues, en remplissant 3393 questionnaires, portant sur 2935 patients au total. Le constat est alarmant : seulement moins de 40% des patients ont une parfaite technique d'inhalation, et cela, quel que soit le dispositif. Les erreurs les plus fréquentes, indépendantes du dispositif, sont : l'absence de pause inspiratoire après l'inhalation (26.9%), l'oubli d'expirer profondément avant l'inhalation (22.5%), et l'inhalation par le nez (22.2%). Les erreurs dépendantes de l'inhalateur sont plus fréquentes avec les dispositifs non déclenchés par l'inspiration (pMDI et Respimat), car ils nécessitent une bonne coordination main – poumon. Un point important à noter : il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le taux d'erreurs critiques chez le médecin généraliste versus chez le pneumologue, ce qui souligne l'implication du médecin généraliste, au même niveau que celui du spécialiste. Enfin, quel est l'impact de la manipulation des dispositifs sur les exacerbations du patient BPCO ? Le taux d'exacerbations sévères est deux fois plus important chez les patients réalisant au moins 1 erreur critique, versus ceux qui manipulent parfaitement leur inhalateur.

En conclusion, les patients BPCO font de nombreuses erreurs de manipulation de leur inhalateur, ce qui limite les bénéfices de leur traitement, et par conséquent génère l'apparition d'exacerbations. L'éducation de la bonne technique d'inhalation est primordiale pour garantir l'efficacité du traitement, et les professionnels de santé impliqués doivent l'évaluer régulièrement.

Un défi important attend aujourd'hui les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques : l'identification de facteurs prédictifs d'une réponse aux différents traitements disponibles. Ces facteurs pourraient être dans le cadre de la BPCO, les éosinophiles présents dans les expectorations ou l'éosinophilie sanguine. Ainsi, ces deux marqueurs permettraient d'anticiper la survenue d'exacerbations et de prédire la réponse thérapeutique après instauration de CSI. Cette méthodologie est en cours dans le cadre de l'asthme et dispose de résultats prometteurs. La BPCO est une maladie incurable, mais une stratégie de prise en charge bien adaptée permet d'en limiter sa progression.

Toute cette prise en charge, qu'elle soit médicamenteuse ou non, nécessite une organisation pluridisciplinaire coordonnée, pour faciliter le parcours de soins du patient BPCO.

3. Le parcours de soins du patient BPCO

Afin de garantir une prise en charge optimale pour le patient, tous les professionnels de santé doivent être parfaitement coordonnés et assurer la continuité des soins. De nombreux acteurs sont ainsi impliqués autour du patient BPCO : médecin généraliste, pneumologue, kinésithérapeute, pharmacien, infirmière et autres.

3.1 Les différents acteurs

3.1.1 Médecin généraliste

C'est le premier acteur que le patient sollicite, lorsqu'il a ses premiers symptômes. Le médecin généraliste réalise l'anamnèse du patient et évalue l'exposition à certains facteurs de risque, notamment le tabagisme, et l'exposition à certains toxiques.

Il a également pour mission d'établir le diagnostic de la BPCO, à travers des mesures spirométriques. Néanmoins, cette activité n'est pas toujours réalisée en pratique. En effet, la mesure du souffle nécessite du temps, dont le médecin dispose peu, une formation spécifique, une maintenance des appareils, et de surcroit n'est pas une activité rémunérée pour le médecin. Ce sous diagnostic a été mis en évidence par une étude anglosaxonne : parmi les patients atteints de BPCO, seulement 30% auraient bénéficiés d'une spirométrie l'année précédente, et parmi ces derniers, seulement la moitié avaient fait un test de réversibilité.

Le médecin généraliste peut réaliser l'annonce du diagnostic au patient. Il peut également solliciter le pneumologue, dans le cas d'un diagnostic difficile, ou pour la suspicion de forme sévère de BPCO.

Le médecin généraliste veille à la bonne initiation du traitement : tout d'abord, proposer le sevrage tabagique au patient fumeur, définir le plan vaccinal et choisir le traitement médicamenteux.

Le suivi est plus régulier avec le médecin généraliste, qu'avec le pneumologue. Le premier s'assure de la bonne tolérance du traitement, de l'évolution des symptômes. Il sonde également les besoins du patient, et réalise l'éducation thérapeutique, notamment sur l'inhalateur. Le médecin généraliste suit le patient dans sa globalité, pas uniquement pour les éléments relevant de la BPCO.

3.1.2 Pneumologue

Le pneumologue va initier le traitement pour les patients BPCO sévères à très sévères, qui sont sous ventilation non invasive (VNI) ou oxygénothérapie longue durée (OLD). Il peut être sollicité pour un co-suivi avec le médecin généraliste, ou un avis selon les besoins. C'est le cas par exemple des formes sévères et très sévères de BPCO, nécessitant une expertise plus poussée en pneumologie. L'aggravation des symptômes, la survenue de complications peuvent être d'autres motifs de consultation auprès du pneumologue. Enfin, la demande d'EFR ou d'examens spécialisés, la prescription de réhabilitation respiratoire ou d'oxygénothérapie longue durée, sont des éléments relevant de son expertise.

3.1.3 Les autres acteurs

Tout au long du suivi du patient BPCO, d'autres acteurs peuvent intervenir pour une prise en charge spécifique, selon leur domaine de compétences.
En cas d'échec du sevrage tabagique, une consultation auprès d'un professionnel du sevrage tabagique peut être envisagé, dans des centres de tabaccologie.
Pour évaluer le caractère professionnelle d'une BPCO, le médecin du travail peut intervenir pour évaluer les expositions subies et jauger la capacité du patient à poursuivre ou non son travail.
Le patient peut faire l'objet d'une réhabilitation respiratoire, activité nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. En effet, outre le médecin généraliste et le pneumologue, de nombreux autres professionnels interviennent : kinésithérapeute, infirmière, psychologue, moniteurs d'activité physique, médecin MPR (Médecine Physique et de Réadaptation).

Pour les formes les plus sévères de BPCO (patient avec OLD et/ou VNI), le prestataire joue un rôle prépondérant. Il fournit le matériel adéquat selon le type de forfait prescrit et assure différentes prestations :

- Technique : en lien avec le matériel à la disposition du patient. Il est responsable de la livraison, la désinfection et la maintenance du matériel. Il doit réaliser plusieurs visites à domicile pour le suivi du matériel et du traitement.
- Administrative : il s'occupe du dossier administratif du patient et assure la continuité des prestations.
- Générale : conseil, information auprès du patient mais aussi de l'entourage et des auxiliaires médicaux.

Dans le cas où le patient dispose de comorbidités, le spécialiste peut intervenir pour évaluer plus précisément l'impact de la BPCO sur l'élément concerné : le cardiologue, mais aussi le psychologue, diabétologue, et d'autres spécialistes peuvent être sollicités.

Pour tous les stades de BPCO, l'infirmière et le kinésithérapeute sont des partenaires incontournables de la prise en charge. La première assure la surveillance de l'état général du patient BPCO, plus particulièrement de l'état respiratoire et cardiaque. De plus, elle est responsable de l'hygiène du matériel d'oxygénothérapie ou de ventilation. Elle participe également à l'éducation thérapeutique du patient. Le kinésithérapeute surveille également l'état respiratoire du patient BPCO, et plus spécifiquement son encombrement bronchique. Il s'intègre dans le programme de réhabilitation respiratoire, en formant le patient à différentes techniques de désencombrement bronchique et de toux, mais également à la mise en place d'activités physiques adaptées, individuelle ou en groupe.

3.1.4 Soutien social & associations

L'accompagnement social du patient BPCO, quel que soit son stade peut se faire avec les services sociaux, mais aussi les associations de patients qui jouent un rôle prépondérant dans le soutien auprès des patients et de leur famille. Plusieurs associations existent en France.

L'association BPCO a été fondée en 2003 par des pneumologues, et compte aujourd'hui plus de 1000 patients adhérents. Elle a pour vocation d'informer les patients, leur famille et le grand public sur la BPCO (ses causes, son diagnostic et ses conséquences), et de mobiliser les différents acteurs de la prise en charge.

La FFAAIR, Fédération Française des Associations et Amicales de malades Insuffisants ou handicapés Respiratoires, est depuis 12 ans une association de patients agréée par les pouvoirs publics. Elle participe à de nombreux groupes de travail et de réflexion sur la BPCO, et interagit avec de nombreux acteurs impliqués dans la prise en charge des maladies respiratoires : Fédération Française de Pneumologie (FFP), Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Association Asthme & Allergies, Association BPCO, Fondation du Souffle. La FFAIR a été notamment impliquée dans le « Plan quinquennal BPCO 2005 – 2010 ». Elle participe à différents évènements internationaux (congrès européen des maladies respiratoire ERS), nationaux (journée mondiale de la BPCO, congrès de Pneumologie de Langue Française, Journées Alvéoles,...) et locaux.
Enfin, la Fondation du Souffle a pour ambition de réunir tous les acteurs impliqués dans la lutte contre les pathologies respiratoires. Elle soutient différents projets de recherche nationaux pour lutter contre les maladies respiratoires, projets soutenus financièrement grâce à la participation de mécènes ou de la générosité publique.

Ces 3 associations, très actives pour l'amélioration de la prise en charge des patients BPCO, ont participé à la construction du Livre Blanc de la BPCO, aux côtés de différents experts. Nous aborderons plus en détail la naissance de ce projet et quelles mesures ont été proposées par l'ensemble des parties prenantes, dans la troisième partie.

3.2 Complications dans le parcours de soin

Nous avons vu tous les acteurs participant tout au long du parcours de soins du patient BPCO. Néanmoins, une étape supplémentaire s'intègre dans ce parcours de soins, étape par laquelle passent une grande majorité des patients, et qui nécessite une prise en charge encore plus encadrée : l'hospitalisation suite à une exacerbation.

3.2.1 Traitement de l'exacerbation

Si le patient présente une exacerbation, elle peut se prendre en charge en ambulatoire, avec un encadrement par le médecin généraliste et/ou par le pneumologue. Afin d'étayer l'état physiologique du patient, ils peuvent réaliser des examens complémentaires : radiographie pulmonaire, électrocardiogramme, bilan sanguin ; et suspecter l'apparition d'un facteur déclenchant : infection, polluant.

Ces derniers peuvent ainsi recommander plusieurs stratégies thérapeutiques spécifiques pour traiter l'exacerbation aigüe :

- Augmentation des doses ou de la fréquence d'administration des bronchodilatateurs de courte durée d'action, jusqu'à amélioration des symptômes ;
- Maintien des bronchodilatateurs de longue durée d'action ;
- Si le VEMS est inférieur à 50% ou si le patient ressent une forte augmentation de sa dyspnée, avec un impact sur ses activités de la vie quotidienne, une courte cure de corticoïdes oraux peut être instaurée ;
- Si le patient présente des crachats avec une forte purulence verdâtre, et/ou une dyspnée au moindre effort voire au repos, une antibiothérapie doit être mise en place.

De plus, le traitement des comorbidités ne doit pas être oublié.

3.2.2 L'hospitalisation

Si l'état du patient ne s'améliore pas malgré ces différents axes de prise en charge post exacerbation, l'hospitalisation peut être envisagée.
Selon les critères de la HAS[39], elle est proposée aux patients présentant les caractéristiques suivantes :

- Un patient âgé (de plus de 70 ans) ou isolé (ou avec une aide à domicile insuffisante) ;
- Un patient présentant des comorbidités ;
- Un patient présentant une BPCO sévère ou très sévère (stade III ou IV) ;

- Un patient présentant des signes cliniques ou gazométriques de gravité immédiate ;
- Un patient nécessitant une oxygénothérapie ;
- Un patient présentant une dégradation rapide ;
- Un patient avec une augmentation marquée des symptômes (par exemple, une dyspnée au repos) ou une dégradation majeure par rapport à l'état de base (cyanose, œdèmes, troubles de la conscience) ;
- Un patient présentant des exacerbations fréquentes ou un épisode récent, d'évolution défavorable ;
- Un patient pour lequel le médecin a des difficultés de diagnostic.

3.3 Comment prévenir la réhospitalisation pour exacerbations

Ce dispositif d'accompagnement peut être très bénéfique pour le patient, fluidifier son parcours entre l'hôpital et la ville. Néanmoins, il faut éviter que les ré-hospitalisations pour exacerbations se reproduisent. Plusieurs moyens de prévention existent.
Tout d'abord, il faut bien identifier si la sévérité d'une nouvelle exacerbation peut conduire à une hospitalisation. Dans ce cas, la conduite à tenir est là même que celle citée précédemment, à savoir adopter une nouvelle stratégie thérapeutique en ambulatoire, pour éviter l'hospitalisation du patient. Si malgré cette prise en charge en ambulatoire, l'état de santé du patient se détériore, l'hospitalisation s'impose.

Pour éviter la ré-hospitalisation, la continuité des soins doit être assurée et la communication entre les professionnels hospitaliers et libéraux doit être incontournable. Le conseiller de l'Assurance Maladie a recensé avec le patient tous les professionnels de santé et les prestataires (dans le cadre d'une oxygénothérapie par exemple) qui le prennent en charge, et tous sont renseignés dans le carnet de suivi. Il est recommandé que l'équipe médicale hospitalière mette aussi à la disposition des autres professionnels le compte rendu de l'hospitalisation du patient, son plan personnalisé de soin, l'éducation thérapeutique qu'il a reçu. L'ordonnance de sortie peut être transmise au pharmacien. En cas de besoin, les professionnels doivent pouvoir se contacter facilement.

3.4.1 Revue de littérature des facteurs de risque

L'identification des patients les plus à risque d'hospitalisation est un autre axe de prévention des ré-hospitalisations pour exacerbation. En effet, plusieurs analyses se sont penchées sur cette problématique[40].

Auteurs Année de Publication	Type d'étude	Population Nombre	Protocole	Critères d'évaluation	Résultats	Niveau de preuve Limites
Bahadori et FitzGerald, 2007 (1)	Revue de synthèse de la littérature	17 études	Description des critères d'inclusion et d'exclusion des articles	Facteurs de risque d'hospitalisation et de réadmission	Facteurs associés de façon indépendante avec un risque accru d'EABPCO nécessitant une admission ou une réadmission à l'hôpital : hospitalisation antérieure récente, dyspnée et corticothérapie orale	2
Wong *et al.*, 2008 (2)	Étude rétrospective	109 patients admis	Revue des dossiers de patients admis pendant hiver 2006 pour EABPCO selon critères d'Anthonisen, classés selon sévérité par critères de GOLD. Patients traités selon les recommandations de la Canadian Thoracic Society Analyse de régression logistique	Critères retenus : démographie, histoire médicale, test de fonction pulmonaire, durée d'hospitalisation, traitements reçus pendant l'hospitalisation et recommandations à la sortie	109 patients dont 43 réadmissions Durée moyenne de séjour : 6 jours 85 % stade 3 ou 4 de GOLD 66 % des patients ont ≥ 4 comorbidités Réadmissions associées avec : - la gravité de la maladie selon critères GOLD (OR 6,23 IC[2,47 – 15,72], p < 0,001) - le nombre de comorbidités (OR 1,47, 95 % IC [1,10 - 1,97] p = 0,009) - être seul : taux de réadmissions supérieur de 18 % par rapport aux patients mariés (OR 4,18 95 % IC[1,03 – 17,02] p = 0,046) - utilisation antérieure de corticoïdes oraux ou inhalés (OR 2,98, 95 %IC [1,21 – 7,33] p = 0,017)	4 Petit nombre de cas
Hurst *et al.*, 2010 (3)	Étude cohorte observationnelle ECLIPSE	2 138 patients	Patients 40 à 75 ans ≥ 10 paquets années BPCO (spirométrie), classé selon GOLD Visites à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois pendant 3 ans Suivi clinique, traitement, taba-	Exacerbations : prescription d'antibiotiques ou corticoïdes oraux, sur critères cliniques	Taux d'exacerbations par personne année 1 : GOLD 2 : 0,85, GOLD 3 : 1,34, GOLD 4 : 2 et proportion d'hospitalisation augmente avec sévérité Facteurs associés à exacerbation : antécédent d'exacerbation dans l'année précédente	3

Tableau 8 : Description des revues de synthèse et études sur les facteurs de risque de réhospitalisation après une exacerbation aigue de BPCO

Une revue de littérature a été réalisée sur les facteurs de risque de ré-hospitalisation par Bahadori et FitzGerald en 2007. L'objectif de cette revue est de résumer les résultats des études publiées de 1966 à 2006, identifiant les facteurs de risque d'hospitalisation ou de ré-hospitalisation des patients atteints de BPCO. Il faut noter que ces études sur lesquelles l'analyse porte, ne précisent pas le délai de ré-hospitalisation. Plusieurs facteurs de risque ont été analysé dont notamment : le taux bas de VEMS, la corticothérapie inhalée, la corticothérapie systémique au long cours, le tabagisme (actif et passif), l'oxygénothérapie de longue durée, l'indice de masse corporel bas, la durée d'hospitalisation supérieure à 5 jours et la nécessité de soins infirmiers au domicile, un nombre de plus de trois hospitalisations pour exacerbations aigues de BPCO dans l'année précédent l'admission, les comorbidités, le sexe féminin, la dyspnée sévère, l'activité physique régulière et un bon score de qualité de vie. Au final, les facteurs de risques de ré-hospitalisation identifiés parmi

les 17 études utilisées pour cette revue, sont une hospitalisation antérieure récente, la présence de dyspnée, et le traitement par corticothérapie orale (tableau 8).

Une étude rétrospective menée par Wong et al. en 2008 a analysé l'admission de 109 patients, dont 43 étaient en ré-hospitalisation. D'après cette étude, le nombre de ré-hospitalisation par patient était de 3,3. Parmi les patients, 66% avaient plus de 4 comorbidités. Les facteurs de risque de réadmission identifiés sont la gravité de la BPCO selon le stade GOLD, le nombre de comorbidités, le fait de vivre seul, et l'utilisation antérieure de corticoïdes oraux ou inhalés.

En 2010, Hurst et al. ont réalisé une étude de cohorte observationnelle : ECLIPSE[22] auprès de 2138 patients sur 3 ans, afin d'identifier le phénotype du patient exacerbateur fréquent. Le facteur de risque de ré-hospitalisation le plus ressorti était l'antécédent d'exacerbation l'année précédente. Afin d'aller plus loin sur le profil exacerbateur du patient BPCO, les auteurs ont analysé les fréquences des exacerbations reliées à ce critère précédent. Ainsi sur les 3 ans d'étude, la sensibilité d'un patient aux exacerbations est corrélée à la fréquence des exacerbations qu'il a reçue précédemment. Par exemple, parmi les « 296 patients qui ont eu des exacerbations fréquentes l'année 1 et 2, 71% en ont eu l'année 3. »

Enfin, en 2012, une étude observationnelle longitudinale multicentrique a été mené par Almagro et al., auprès de 606 patients. Les critères d'évaluation portaient principalement sur les comorbidités et le diagnostic à court terme. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'insuffisance cardiaque (32.8%), le diabète non compliqué (28.4%) et les cardiopathies ischémiques (20.8%). En termes de résultats, les critères de risque de ré-hospitalisation étaient « le nombre d'hospitalisation pour BPCO l'année précédente, la dyspnée, le VEMS, l'oxygénothérapie à domicile, la présence d'un cœur pulmonaire, la dépendance fonctionnelle mesurée par l'indice de Katz, et l'indice de Charlson correspondant à 2 comorbidités modérées ou 1 sévère ».
Avec toutes ces analyses, la gravité de la BPCO, la dyspnée, les exacerbations les années précédant l'hospitalisation et les comorbidités, semblent des facteurs prédictifs de choix pour déterminer les patients les plus à risque de ré-hospitalisation pour exacerbation de BPCO.

3.4.2 L'entretien thérapeutique du patient

Pour prévenir la ré-hospitalisation du patient BPCO, l'éducation thérapeutique doit être poursuivie et renforcée. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la démarche du PRADO et est assurée par plusieurs professionnels de santé auprès du patient BPCO. Une étude multicentrique randomisée, réalisée par Bourbeau et son équipe, a analysé l'impact de l'éducation thérapeutique sur différents critères. D'après les auteurs, l'éducation thérapeutique porte sur la pathologie, la respiration, les techniques de désencombrement bronchique, l'économie d'énergie du patient dans ses activités quotidiennes, la prévention et le contrôle des symptômes par la prise du traitement de fond. Elle propose également la conduite à tenir en cas d'exacerbation ou d'aggravation des symptômes, avec une prescription de traitements à utiliser si besoin (antibiothérapie, corticothérapie orale). Des informations sur la gestion des activités physiques, des loisirs ou des voyages est également prodiguée. La gestion de l'oxygénothérapie, si le patient en bénéficiait, en fait également partie. Parmi les 95 patients étudiés, les patients bénéficiant d'une éducation thérapeutique étaient sujets de 39,8% d'hospitalisation en moins que les patients non formés à ce programme. De plus, les patients qui ont disposé d'éducation thérapeutique consultaient moins aux services d'urgences, avec un taux de réduction de 41% du nombre de consultation aux urgences versus les autres patients. L'éducation thérapeutique a toute sa place pour éviter les ré-hospitalisations, les moyens nécessaires doivent être prodigués pour en assurer son bon déploiement auprès des patients.

3.4.3 Le renforcement de la prise en charge

Dernier axe de prévention de ré-hospitalisation : le renforcement de la prise en charge. En sortant de l'hôpital, le traitement du patient a dû évolué, et il faut s'assurer que le patient adhère bien à sa nouvelle prise en charge pour éviter une « rechute ». Le sevrage tabagique doit être instauré si le patient est fumeur, et les sources de contamination doivent être supprimées. Concernant le traitement de fond, celui-ci doit être adapté aux symptômes, bien compris et bien administré par le patient. Les symptômes et la qualité de vie du patient doivent être réévaluer à chaque consultation par le médecin généraliste à l'aide de différents outils (échelle mMRC, questionnaire de qualité de vie VQ11, etc…). La réhabilitation respiratoire peut être envisagée si le patient présente une incapacité et/ou une gêne

respiratoire. Enfin, la prévention des infections, notamment de la grippe et des infections à pneumocoque est assurée grâce à la vaccination.

4. Les points qui complexifient la prise en charge du patient BPCO

Le parcours de soin du patient BPCO est complexe, comprend une multitude d'acteurs et quelques programmes d'accompagnement. Quelques points critiques ont été identifiés par la HAS, et ne doivent pas être perdu de vue par les professionnels de santé.

Tout d'abord, un élément primordial et difficile à mettre en place : le sevrage tabagique. Les professionnels doivent mettre tout en œuvre pour que le patient fumeur arrête cette activité nocive pour ses poumons. Cette étape est souvent compliquée à mettre en place, car le patient doit présenter une forte motivation pour que cela soit une réussite. Ce sevrage a fait l'objet du II.1 présentant la prise en charge non médicamenteuse.

En outre, il faut évaluer régulièrement la compréhension du patient et adapter son contenu en fonction de ses besoins. Il est primordial que le patient soit impliqué dans la prise en charge de sa BPCO. Selon la HAS, son implication implique une bonne gestion de son traitement médicamenteux (traitement de fond et traitement de la crise), mais également la bonne technique d'utilisation des différents dispositifs d'inhalation. Cette adhésion au traitement passe également par un message déculpabilisant à l'intention du patient, de la part de tous les professionnels de santé. Le patient doit se sentir soutenu par son équipe médicale, ses proches, pour être motivé à prendre soin de lui et préserver sa santé.

Un élément peut compliquer le parcours de soin du patient, notamment à l'étape du diagnostic initial. Il s'agit de la présence de comorbidités, qui complexifie la prise en charge de la BPCO. Ces comorbidités, en particulier les comorbidités cardiovasculaires (les plus fréquentes chez le patient BPCO), la dénutrition, la dépression, le diabète et l'ostéoporose font l'objet d'une surveillance plus étroite. Il ne faut pas hésiter à solliciter les spécialistes (cardiologue, diabétologue) en cas de besoin d'aide diagnostique, thérapeutique.

La prévention des exacerbations reste un acte majeur dans la prise en charge, pour limiter la dégradation de la qualité de vie du patient et éviter l'hospitalisation, comme nous l'avons vu tout à l'heure.

Partie III – L'évolution de la prise en charge

La prise en charge de la BPCO en France est en pleine évolution. Les sociétés savantes, les associations de patients mais aussi les autorités, mettent en place de nouvelles solutions. Faisons le point sur les nouveautés de 2019, avant de nous pencher sur les innovations de demain.

1. Etat des lieux en 2019

1.1 Mobilisation des sociétés savantes et des associations de patients

1.1.1 Libre Blanc de la BPCO et recommandations

Le constat alarmant de la prise en charge des patients BPCO en France a conduit plusieurs experts nationaux à réveiller les pouvoirs publics sur ce sujet. En 2018, ils rédigent le livre blanc de la BPCO : « Faire de la BPCO une urgence de santé publique pour le quinquennat[41] ». Associés à des patients, des élus locaux, et des associations comme la FFAIR, la Fondation du souffle, la FFP, la SPLF et l'association BPCO, ils s'engagent activement dans la lutte contre la BPCO en proposant 9 recommandations. Voyons les plus en détails.

La première recommandation vise à faire reconnaître la BPCO comme grande cause nationale de santé du quinquennat à travers un « plan d'action BPCO 2018 – 2022 ». Le soutien politique du sevrage tabagique, au travers de nombreuses campagnes de lutte contre le tabac, et la hausse du prix des paquets de cigarettes vont dans ce sens. Mais cela n'est pas suffisant pour ralentir la progression de cette maladie incurable. A l'image du « Plan Cancer », il faut fédérer autour d'un « plan d'action BPCO ». Trois objectifs en découlent :

- Sensibiliser le grand public et les professionnels de santé sur la BPCO, pour diagnostiquer de façon plus précoce et plus adéquate

Tout d'abord, la BPCO doit être connue du grand public pour contribuer à un dépistage plus précoce. La majorité des français ne savent pas ce qui se cache derrière l'acronyme BPCO : « 80% n'ont jamais entendu parler de cette pathologie ». Un point particulièrement important reste la stigmatisation de la maladie, par l'entourage du patient mais également

les professionnels de santé, car elle peut être perçue comme une conséquence du tabagisme. Ceci peut retarder la prise de décision de rendez-vous auprès du médecin généraliste, ainsi que l'installation d'une certaine forme de déni chez le patient. Cette sensibilisation peut se faire par l'intermédiaire d'une campagne médiatique choc sur la pathologie, mais également en capitalisant sur certaines actions déjà menées par le ministère de la santé vis à vis du tabagisme, en apposant par exemple des messages d'avertissements sur les paquets de cigarettes pour sensibiliser les fumeurs ainsi que leur entourage.

Même si le grand public prend connaissance de la pathologie et que le patient BPCO décide d'aller consulter, un autre levier doit être actionné : la motivation des professionnels de santé à réaliser un dépistage précoce de la maladie. En effet, outre le facteur temps, très restreint chez eux, la formation aux outils de diagnostic reste insuffisante à ce jour. Les auteurs du livre blanc proposent d'introduire l'utilisation des outils de dépistage de la BPCO dans la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP). Ils ont pour objectif d'atteindre un taux de diagnostic de la BPCO à 65% d'ici 2022.

- Réformer la prise en charge, non appropriée compte tenu de fort taux de ré-hospitalisation de patients pour exacerbations de BPCO

Tout d'abord, la formation et l'éducation sur la BPCO doit être révisée pour tous les acteurs, à la fois les professionnels de santé, mais aussi les patients et leurs aidants. Lors du cursus médical, certains éléments sont incomplets : en médecine générale, l'aspect pratique des examens de spirométrie n'est pas traité ; en pneumologie, l'organisation des soins en ambulatoire est peu évoquée. Malgré l'existence d'une formation complémentaire du cursus de base sous la forme du Développement Professionnel Continu (DPC), le format doit être repensé car il est inadéquat auprès de professionnels débordés. Enfin, les aidants, acteurs essentiels dans l'accompagnement du patient BPCO, ne bénéficient d'aucune formation. Les auteurs du Livre Blanc suggèrent d'intégrer dans le cursus médical (avant toute spécialisation) une formation pratique sur la spirométrie. De plus, le DPC doit être abordé sous l'angle digital pour être plus accessible aux médecins. Ils recommandent également d'expérimenter des entretiens motivationnels, notamment pour encourager le sevrage du tabac et la pratique d'une activité physique régulière, premières étapes incontournables de prise en charge Enfin, une formation doit être construite pour les aidants.

Autre recommandation émanant de ce collectif : la transformation du parcours de soins du patient BPCO. Comme nous l'avons vu précédemment, il est complexe. Il est nécessaire de l'orchestrer de façon plus efficace pour assurer un suivi plus régulier des patients et une transmission plus fluide des informations entre les différents professionnels de santé. Pour répondre à cet enjeu, différents outils existent : le PRADO BPCO, le dossier médical partagé (DMP) et plus récemment, la télémédecine. En termes d'actions concrètes, des équipes « médico-paramédicales de coordination BPCO, au sein des plateformes d'appui territorial » doivent être conçues pour favoriser la coordination. Enfin, le PRADO doit être déployé sur d'autres territoires, où les besoins se font ressentir.

Enfin, des structures doivent être améliorées pour permettre aux patients de mieux vivre avec leur BPCO et se sentir mieux intégrés au sein de la société. La BPCO est une maladie particulièrement handicapante, qui impacte la vie personnelle du patient, mais également professionnelle. Des structures de soutien psychologique et matériel existent, notamment dans le cadre du PRADO, mais sont peu connus des patients et des professionnels de santé. De plus, un aménagement de leur poste professionnel peut être envisagé, mais les employeurs et les patients eux même n'en ont pas forcément connaissance. Dans ce sens, une harmonisation de la procédure de demande d'accès au statut d'handicapé est requise. En outre, les solutions de support existantes doivent être mieux diffusées auprès des patients et des professionnels de santé. Enfin, l'accompagnement dans la vie professionnelle du patient BPCO doit être renforcé, notamment par l'intermédiaire du médecin du travail.

- Faciliter l'accès aux thérapeutiques actuelles et futures

Les traitements actuels sont trop peu reconnus en termes d'efficacité sur la santé des patients. Les auteurs recommandent de démocratiser l'accès aux traitements les plus efficients. La prise en charge actuelle de la BPCO permet de ralentir la progression de la maladie et de préserver la qualité de vie des patients. La prise en charge non médicamenteuse est souvent oubliée des professionnels de santé, peu en ont connaissance. Les structures de réhabilitation respiratoire sont peu nombreuses sur tout le territoire français, peu de patients peuvent en bénéficier. De plus, la prescription d'activité physique n'est à ce jour toujours pas prise en charge par l'Assurance Maladie, ce qui reste un frein important. Les traitements médicamenteux sont efficaces, mais les patients maîtrisent mal leur technique d'administration, rendant ainsi le traitement inefficace voire nocif pour le patient. Le livre

blanc de la BPCO suggère de développer plus fortement l'offre de réhabilitation respiratoire, afin de proposer cette approche au plus grand nombre. De plus, il réclame le remboursement de l'activité physique par l'Assurance Maladie, démarche unanimement reconnue par les autorités de santé, notamment la HAS. Enfin, les professionnels de santé doivent être plus vigilants au regard de la technique d'inhalation de leurs patients.

Afin de mieux connaitre la BPCO, son évolution et son impact, les auteurs soutiennent la constitution d'une plateforme nationale pour collecter les connaissances épidémiologiques. L'épidémiologie est incontournable pour analyser l'évolution de la BPCO, quantifier son impact sur la population générale. Malheureusement, ces données sont très rares et ceci s'explique par le sous-diagnostic de la pathologie, et des complications pour réaliser des EFR dans la pratique courante. De plus, le peu de données disponibles sont issues de registres différents : industries pharmaceutiques, sociétés savantes, associations de professionnels de santé, structures hospitalo – universitaires, etc. Les auteurs recommandent d'harmoniser toutes ces sources en créant une plateforme commune nationale, qui sera le fruit d'une collaboration entre les acteurs du secteur public et privé. Elle aura pour vocation de rassembler les connaissances sur plusieurs thèmes, notamment les exacerbations, les facteurs de risque de la BPCO, les comorbidités, et l'impact des traitements disponibles. Un budget lui sera alloué pour être effective sur le long terme, et sécuriser une gestion optimale. Les patients seront des acteurs à part entière, puisqu'ils pourront enrichir cette plateforme avec leurs propres données. Avec un socle de connaissances richement fourni, la prise en charge de la BPCO n'en sera que renforcée.

Enfin, la recherche doit se concentrer sur le développement de nouvelles solutions thérapeutiques pour subvenir aux besoins des patients, qui seront de plus en plus nombreux. La BPCO fait malheureusement très peu l'objet de projets dans la Recherche, malgré le soutien des pneumologues, et la création d'une structure de soutien unique, le Fonds de Recherche en Santé Respiratoire (FRSR). La BPCO est très peu reconnue comme maladie à part entière par les professionnels de santé, ce qui limite les perspectives de nouveaux traitements innovants. Quelques progrès se profilent déjà : d'une part, des analyses de sous-types de la pathologie pourraient conduire à des traitements personnalisés ; d'autre part, des études portent sur l'arrêt de la BPCO ainsi que sa réversibilité. Pour soutenir ces projets d'envergure, et conduire à la perspective de guérison, il faut amplifier les sources de

financement de la Recherche, et maintenir les dispositifs d'incitation aux investissements du secteur privé.

Ces recommandations sont pertinentes, et facilement atteignables. La réalisation d'une campagne médiatique grand public est une bonne idée, mais cela reste très onéreux (plusieurs milliers d'euros), et n'est pas forcément différenciant car cette approche de communication est également utilisée pour d'autres maladies. Intégrer le dépistage de la BPCO dans l'approche ROSP est cohérent pour valoriser cet acte auprès des professionnels et les inciter à le faire de façon plus précoce. Afin de mieux prendre en charge leurs patients, les professionnels de santé requièrent une formation plus complète : il est ainsi plus judicieux de la faire pendant leur cursus, et non pas après leur spécialisation où ils sont assez débordés.

Ces différentes propositions constituent le socle d'une nouvelle prise en charge, réflexion commune issue des différents professionnels de santé mais également des patients eux-mêmes, pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de BPCO en France.

1.1.2 Guide Zéphir

La SPLF a conçu cet outil, qui est un répertoire de tous les traitements inhalés (53 au total), indiqué dans l'asthme et la BPCO. Il est à destination des professionnels de santé, et a pour vocation d'être un support pour l'éducation thérapeutique auprès de leurs patients. Chaque inhalateur est présenté sous forme de vidéo de quatre à cinq minutes, avec toutes les étapes de bonne inhalation bien détaillées. Ce guide peut être consulté sur le site de la SPLF, et même être téléchargé sur son smartphone ou tablette car il dispose d'une version sous forme d'une application. Ce guide peut être également consulté par les patients eux-mêmes, via des QR codes collés sur leur ordonnance, ou en allant directement sur l'application ou le site internet.

1.1.3 Evènements et journées de communication

Dans le cadre de la BPCO, les institutions se retrouvent lors d'une journée en novembre pour sensibiliser le grand public sur cette pathologie : il s'agit de la journée mondiale de la BPCO. Ces journées existent depuis plusieurs années, et portent sur des thématiques différentes chaque année. En 2018, cette journée était tournée sur la BPCO chez l'enfant, avec la

thématique suivante : « Jamais trop tôt, jamais trop tard pour la prévenir, la diagnostiquer, la traiter ». Ces journées sont l'occasion pour les associations, sociétés savantes et professionnels de santé d'informer les patients et leurs proches, au travers d'actions à l'hôpital et en dehors, sous forme de stand d'information ou de présentations.

Des évènements sportifs sont également prévus pour faire connaitre la BPCO au plus grand nombre et collecter des fonds qui serviront à la recherche. C'est le cas par exemple de l'Ultra Trail de la Butte de Montmartre à Paris en septembre, les courses Run For Them organisés par des grandes écoles partout en France. D'autres journées peuvent concerner les patients atteints de BPCO et être un relais d'information sur la pathologie : la journée mondiale sans tabac en mai, le mois sans tabac en novembre, la journée nationale de la qualité de l'air en septembre.

Ces évènements sont à l'initiative de plusieurs acteurs moteurs, notamment La Fondation du Souffle, l'association BPCO et la FFAIR, le soutien financier quant à lui, provient surtout des laboratoires pharmaceutiques.

1.2 Actions des Autorités de santé au niveau national

1.2.1 Le guide du parcours de soins BPCO

Le guide du parcours de soins de la BPCO, rédigé par la HAS en 2014, va faire peau neuve. Une nouvelle version est prévue pour fin 2019, et est actuellement en cours de relecture par la SPLF. Le comité rédactionnel s'est diversifié par rapport à la première version, puisqu'il a sollicité des patients.

1.2.2 Prado BPCO

Pour maintenir une prise en charge optimale de la BPCO après l'hospitalisation du patient et favoriser un retour à domicile serein, un programme d'accompagnement a été élaboré par la HAS en 2015 : le PRADO BPCO.

a. Contexte

Le PRADO, ou Programme de Retour A DOmicile, est un programme initié par la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) en septembre 2015. Il a pour objectif de « renforcer la prise en charge et le suivi du patient BPCO dès sa sortie d'hospitalisation, pour *in fine* éviter les ré-hospitalisations coûteuses. » Il prévoit ainsi un encadrement par des professionnels libéraux au travers d'une parfaite coordination ville–hôpital. Ce programme a été expérimenté dans une vingtaine d'établissements hospitaliers français.

Ce programme a déjà démontré son intérêt dans d'autres domaines thérapeutiques. A l'origine, il a été mis en route dans le domaine de l'obstétrique en 2010. Il permettait de mettre en relation les femmes venant d'accoucher sans complication, avec une sage-femme libérale pour la suivre lors de son retour à domicile, et permettant ainsi d'écourter le séjour hospitalier. En 5 ans, 330000 jeunes mères ont pu bénéficier de cet accompagnement auprès de 4300 sages-femmes sur tout le territoire français.

Ce programme s'est ensuite élargi à la cardiologie en 2013, et notamment auprès des patients insuffisants cardiaques hospitalisés pour décompensation cardiaque. Il propose la coordination des soins avec une infirmière libérale, le médecin généraliste et le cardiologue, jusqu'à 6 mois après l'hospitalisation.

Fin 2014, le troisième programme se tourne vers l'orthopédie avec le PRADO Orthopédie. Ce programme a pour objectif d'assurer l'accompagnement d'un patient sortant d'une intervention orthopédique, par une infirmière et /ou un kinésithérapeute, et de proposer si besoin une aide à domicile (portage des repas, tâches ménagères). Avec ce programme, la durée moyenne de séjour à l'hôpital pour prothèse de hanche a très largement diminué, ainsi que le recours aux soins de suite et de réadaptation.

La pneumologie, et plus particulièrement la BPCO, semble un domaine thérapeutique de choix pour ce type d'organisation, car le retour à domicile post hospitalisation d'un patient BPCO est compliqué. En effet, d'après l'étude « *Five-year follow-up after hospitalisation for acute exacerbation of COPD* » de Sprooten RTM et al., le taux de survie après une première hospitalisation pour exacerbation de BPCO, n'est que de 80% à 1 an et 40% à 5

ans. De plus, le taux de ré-hospitalisation reste important puisque 43% des patients sont ré-hospitalisés dans les 6 mois, toutes causes confondues, dont 18% pour cause de pathologie respiratoire. La prise en charge de la BPCO n'est plus du tout optimale à la sortie, car le patient ne respecte pas les préconisations de la HAS en termes de suivi : un tiers des patients n'ont pas consulté leur médecin traitant dans les 7 jours post hospitalisation et 71% n'ont pas consulté leur pneumologue dans les 3 mois post hospitalisation. Outre la mise en évidence d'une mauvaise prise en charge, l'impact médico-économique est non négligeable, car nous avons vu précédemment le rôle prépondérant de l'exacerbation dans le coût des hospitalisations.

b. Présentation

Ce programme d'encadrement est complémentaire aux autres dispositifs de prise en charge existant, et est proposé par l'équipe médicale aux patients éligibles, pendant leur hospitalisation. Les patients peuvent accepter ou refuser cette proposition, sans incidence sur leurs remboursements. Le PRADO BPCO s'articule autour de nombreux acteurs (figure 19) : le médecin traitant, le pneumologue, l'infirmière libérale, le masseur-kinésithérapeute, ainsi que le pharmacien, tous déjà présents dans le parcours de soin classique du patient BPCO et formés à cette pathologie. Un nouvel acteur s'ajoute et coordonne l'organisation des soins du patient après sa sortie : il s'agit du conseiller de l'Assurance Maladie.

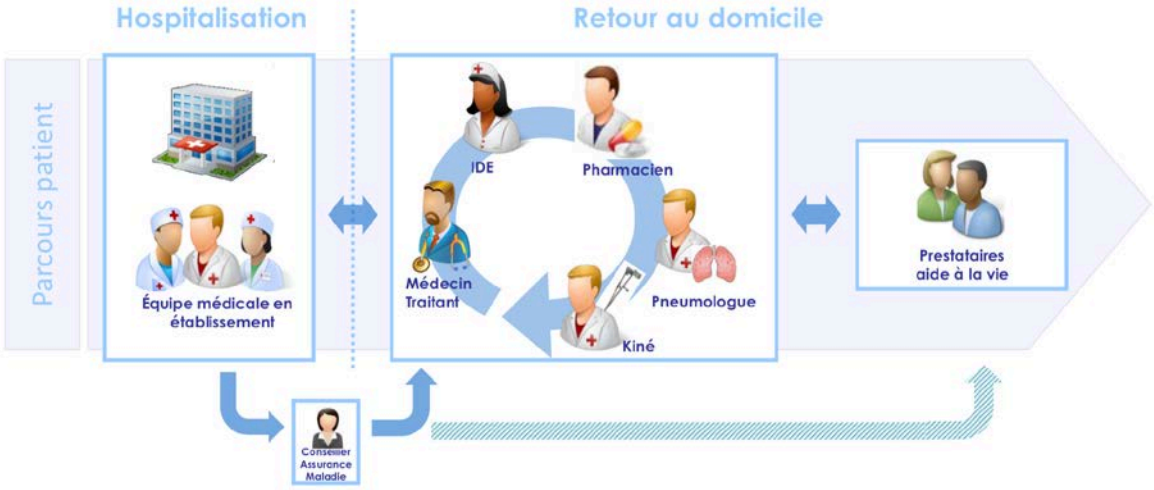


Figure 19 : Schéma du PRADO BPCO[42]

Ce conseiller ne prend pas part à la prise de décision médicale, mais favorise la coordination entre les différents professionnels de santé et aiguille le patient dans ses différents rendez-vous avant le retour à domicile. C'est lui qui présente le PRADO BPCO au patient lors de son hospitalisation et recherche son adhésion. Ainsi, il fait le point avec lui sur les différents professionnels de santé de ville qui le prendront en charge à sa sortie. Si le patient n'identifie pas de professionnel particulier, le conseiller de l'Assurance Maladie peut lui proposer une liste des professionnels de santé libéraux à proximité de son domicile. C'est également ce dernier qui planifiera les différents rendez-vous du patient :

- auprès de son médecin généraliste : dans les 7 jours post hospitalisation ;
- auprès de l'infirmière et du kinésithérapeute choisis par le patient ;
- auprès du pneumologue, entre 1 et 2 mois suivant la sortie de l'hôpital ;

D'autres consultations peuvent être organisées en fonction des besoins du patient.

Lors de cette première rencontre à l'hôpital, le conseiller de l'Assurance Maladie renseigne tous les futurs rendez-vous médicaux du patient dans le carnet de suivi du patient. Cet élément présente plusieurs parties outre les rendez-vous médicaux. C'est un support d'éducation pour le patient sur sa pathologie, les signes d'alerte, son traitement et sa prise associée. Il permet l'auto-surveillance du patient, mais aussi la surveillance du patient par les différents professionnels de santé. En le complétant, tous les acteurs sont ainsi informés de l'état du patient, cela permet une meilleure coordination, et *in fine* une meilleure prise en charge du patient.
Entre le 3^{e} et le 6^{e} mois post hospitalisation, le conseiller continue à assurer le suivi du patient BPCO, et organise le bilan final. Il notifie le dossier du patient auprès du médecin conseil de l'Assurance Maladie, et c'est ce dernier qui réalisera par la suite une visite à domicile auprès du patient. Enfin, le conseiller de l'Assurance Maladie est un interlocuteur administratif du patient et un relais vers d'autres acteurs du parcours de soins.

L'infirmière libérale et le masseur kinésithérapeute assurent la surveillance clinique et le suivi éducatif du patient, ils sont habilités à reconnaître un signe d'alerte et à le transmettre au médecin traitant si besoin. Ils mettent également à jour le carnet de suivi du patient, et planifient leurs visites ultérieures auprès du patient. Enfin, le kinésithérapeute réalise en plus ses propres missions, à savoir la rééducation respiratoire et motrice, et le réentrainement à l'effort. Ils réalisent tous les deux un bilan éducatif dès le 2^{e} mois de suivi, en général lors du 8^{e} rendez-vous avec le patient.

Après le 2e mois, le patient de stade II ou plus, continue les visites auprès du kinésithérapeute si cela est médicalement justifié. De même, les visites par l'infirmière sont poursuivies pour le patient de stade II ou plus, mais de façon plus espacées, en général tous les quinze jours pendant 4 mois.
Le pneumologue libéral reçoit le patient au cours du 2e mois après sa sortie. Cette consultation est l'objet de rappels éducatifs sur sa pathologie, d'une adaptation de son traitement si nécessaire. Le pneumologue peut réaliser différents examens, comme un EFR ou des gaz du sang le plus couramment. Enfin, il termine sa consultation en complétant le carnet de suivi.

c. Rôle du pharmacien

Dans cette prise en charge pluridisciplinaire, le pharmacien a un rôle important autour de différents prismes[43]. Tout d'abord, le prisme du médicament. Le pharmacien doit s'assurer que le patient connaît bien son traitement, le rôle de ses différents médicaments et la distinction entre le traitement de l'exacerbation et le traitement de fond de la BPCO. De plus, il doit veiller à ce que le patient comprenne les posologies de ses traitements, les potentiels effets indésirables et quelles conduites à tenir en cas de survenue d'un effet indésirable, ou de l'oubli d'un médicament. Enfin, le pharmacien doit chercher systématiquement la présence d'une automédication, notamment des antitussifs ou des agents mucolytiques chez le patient BPCO. Tous ces points renforcent l'autonomie du patient et sa bonne observance vis à vis de son traitement.

Le pharmacien est reconnu comme l'expert du médicament et du dispositif médical, par conséquent, l'apprentissage des bonnes techniques d'inhalation auprès du patient BPCO lui incombe. Il vérifie ainsi la technique d'inhalation du patient, apprise lors de son séjour hospitalier, le corrige si besoin, et s'assure de la bonne coordination main-poumons (nécessaire pour certains inhalateurs). Il a pour rôle de sensibiliser le patient sur l'importance du nettoyage de l'inhalateur après chaque utilisation, et d'informer les bonnes pratiques de conservation de certains inhalateurs, notamment les inhalateurs à poudre qui doivent être stockés dans un endroit frais et sec. Il éduque le patient en termes de vigilance sur la bonne prise de la dose, notamment au travers d'un contrôle régulier du nombre de doses restantes dans l'inhalateur (compteur de doses pour certains dispositifs, gélule transparente vide de

poudre pour d'autres). Enfin, il rappelle le rinçage indispensable de la bouche après la prise de corticoïdes inhalés, pour éviter la survenue de candidoses oropharyngées.

En outre, de manière unanime avec les autres professionnels de santé, le pharmacien rappelle le rôle incontournable du sevrage tabagique sur l'évolution de la maladie. Il rappelle au patient qu'il s'agit du principal facteur de risque de la BPCO, et qu'il s'agit du premier axe de prévention de la maladie, bien avant le traitement médicamenteux.
Lors des renouvellements, le pharmacien continuera à interroger le patient sur la prise de ses traitements, s'il présente des difficultés de manipulation de l'inhalateur. Dans ce cas, le pharmacien pourra lui réexpliquer les bonnes techniques d'administration selon son dispositif. Néanmoins, le pharmacien doit aussi rechercher si le patient présente des difficultés d'observance. Cela peut être dû à un inhalateur non adapté au patient (problème de coordination main-poumon, faible niveau inspiratoire), à un problème d'origine somatique (arthrose des mains du patient), un trouble fonctionnel (déficit visuel ou auditif, troubles cognitifs), un trouble psychique ou social (patient isolé). Enfin, le pharmacien doit alerter le médecin généraliste en cas de rupture de soins, par exemple si le patient ne vient plus acheter son traitement à la pharmacie.

Un autre prisme spécifique du pharmacien : le repérage et la prévention du risque d'effets indésirables. Cet axe est particulièrement important chez les patients BPCO car ils présentent de nombreux facteurs de risque d'effets indésirables médicamenteux. En effet, le patient BPCO est le plus souvent âgé, présente des comorbidités et est donc considéré comme polypathologique. Par conséquent, il dispose ainsi de plusieurs traitements qui peuvent interagir entre eux, ce qui accroit le risque d'effets indésirables. De plus, le passage de l'hôpital à la ville peut entrainer des changements thérapeutiques récent, que le patient ne maîtrise pas assez. Avec l'analyse des prescriptions et le dossier pharmaceutique, le pharmacien repère les possibles interactions médicamenteuses, effets indésirables, et contrôle les posologies. S'il identifie un problème en lien avec ces éléments, il doit prévenir le médecin traitant pour changer la prise en charge de façon concomitante.

d. Rôle du médecin généraliste

Focalisons-nous maintenant sur le rôle du médecin traitant dans cet encadrement spécifique. Dans les 7 jours après la sortie de l'hôpital, il revoit le patient pour une « consultation précoce » afin de réaliser une évaluation clinique ; faire des rappels éducatifs ; adapter son traitement et mettre en place un plan d'action thérapeutique si nécessaire ; s'assurer de la coordination des soins avec les autres professionnels de santé ; demander l'avis d'un spécialiste si besoin et enfin, mettre à jour le carnet de suivi. Au bout de 2 mois, après les bilans éducationnels de l'infirmière et la consultation auprès du pneumologue, le médecin traitant réalise une consultation longue, où il effectue une évaluation globale du patient, et re-détermine son stade GOLD. S'il est en stade GOLD I, des rappels éducationnels par l'Assurance Maladie lui seront proposés pendant 4 mois ; s'il est en stade GOLD II ou plus, le médecin généraliste lui prescrit des sessions avec l'infirmière pour les mois suivants. Si le patient présente des signes d'urgence, le médecin généraliste doit les évaluer et les traiter, et si besoin, il décide de la ré-hospitalisation en urgence.

Le PRADO BPCO remporte un franc succès, permet de fluidifier la communication entre les professionnels de santé de ville.

e. Bilan

Dans le cadre des pathologies chroniques (dont la BPCO), ce programme a touché près de 13 000 patients en 2017. Plus spécifiquement, le PRADO BPCO a mobilisé de nombreux acteurs partout en France : 2100 médecins généralistes, 680 pneumologues, 2070 infirmiers et 1700 kinésithérapeutes, dans près de 181 établissements de santé[44].

1.2.3 La reconnaissance de l'acte kiné dans la réhabilitation respiratoire

En novembre 2017, l'Assurance Maladie et l'Union Nationale des Syndicats de Masseurs-Kinésithérapeutes Libéraux (UNSMKL) ont signé l'avenant n°5 de la convention nationale, dont l'objet est une revalorisation des actes. Cette démarche s'inscrit dans la volonté de favoriser un meilleur accès aux soins aux patients français, en élargissant le champ d'action des masseurs kinésithérapeutes. Dans le cadre de la BPCO, les masseurs kinésithérapeutes disposent de deux nouveaux actes dès juillet 2018[45] :

- Création de l'acte AMK 28, avec une rémunération de 60,20€ pour une séance individuelle
- Création de l'acte AMK 20, avec une rémunération de 43€ pour une séance collective

Ces actes font partie de la réhabilitation respiratoire et concernent les patients en ALD atteints de BPCO. Ces inscriptions soulignent la volonté des autorités de valoriser l'expertise des kinésithérapeutes auprès du patient BPCO et de multiplier les professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge.

1.2.4 Le dépistage de la BPCO à l'officine

Dans le cadre de la loi HPST, les missions du pharmacien d'officine se sont élargies, notamment en termes de mission d'éducation auprès de ses patients. Dans ce sens, la Mutualité Française, accompagné de plusieurs syndicats partenaires, ont tenté en 2014 l'expérimentation du dépistage de la BPCO par les pharmaciens d'officine dans trois régions françaises. En termes d'organisation, les syndicats se chargeaient du recrutement des pharmacies et les mutuelles informaient les adhérents ciblés pour cette étude. Le pharmacien s'occupait ainsi du recrutement de ces patients, assurait la détection de la BPCO au travers de différents outils puis se chargeait du suivi. Pour cette tâche, les pharmaciens devaient répondre à certaines exigences : disposer d'un espace de confidentialité pour assurer l'acte de dépistage, réaliser la formation d'e-learning correspondante, et employer le spiromètre dédié. Les patients répondent à un auto-questionnaire[46] conçu par la HAS, comportant les questions suivantes :

- Toussez-vous souvent (tous les jours) ?
- Avez-vous souvent une toux grasse ou qui ramène des crachats ?
- Etes-vous plus facilement essoufflé que les personnes de votre âge ?
- Avez-vous plus de 40 ans ?
- Avez-vous fumé ou fumez-vous ? (ou avez-vous été exposé de manière prolongée ou répétée à des gaz, poussières, fumées, vapeurs dans le cadre de votre travail ?)

Si les patients répondent oui à 3 de ces questions, le pharmacien propose alors de réaliser la mesure du souffle via le microspiromètre, qui mesure le rapport VEMS sur VEM6 (Volume Expiratoire Maximal durant les 6 premières secondes). Si le score de cet examen est inférieur

à 0.7, le pharmacien réalise l'adressage du patient auprès de son médecin généraliste pour compléter la prise en charge.

Cette pratique se confirme à l'échelle internationale. En 2017, une étude s'est penchée sur l'utilité et la faisabilité du dépistage de patients BPCO auprès de 21 pharmacies d'officine, en reprenant la même approche : soumission d'un questionnaire puis mesure du souffle avant d'aiguiller le patient diagnostiqué vers son médecin généraliste[47]. En termes de résultats, 54% avaient un score positif au niveau du questionnaire, soulignant un fort risque de BPCO. Plus d'un tiers (39%) avaient un rapport de Tiffeneau inférieur à 0,75 et ont été renvoyés vers leur médecin généraliste. Les auteurs soulignent son intérêt auprès des patients résidant en zone rurale, puis 93% des patients diagnostiqués proviennent de ce type de zone.

Cette pratique de dépistage à l'officine est surtout déployée lors de périodes de sensibilisation, comme la journée mondiale de la BPCO ou le mois sans tabac. Elle devrait être utilisée de façon plus constante dans l'année pour diagnostiquer le plus de patients possible, en remobilisant davantage les pharmaciens qui seraient motivés, et en informant leur patientèle.

1.2.5 Le dispositif Asalée

Le réseau ASALEE (Action de SAnté Libérale En Equipe) est un dispositif mis en place pour améliorer la coordination entre les médecins généralistes et les infirmiers. Ce système est encadré et financé par le Ministère de la Santé et l'Assurance Maladie depuis 2004. Il a pour objectif de réorienter certains patients atteints de pathologies chroniques (BPCO, diabète de type II, troubles cognitifs, pathologie cardiovasculaire) auprès de l'infirmier pour décharger le médecin généraliste. Ainsi, cette structure permet d'élargir le champ de compétences aux infirmiers : ils peuvent dispenser et réaliser certains actes médicaux, comme la spirométrie, l'électrocardiogramme, la prescription d'examens biologiques, l'examen du pied diabétique. Ils effectuent également l'éducation thérapeutique du patient atteint de pathologie chronique. En termes de logistique, le médecin généraliste doit disposer d'une salle dédiée à l'infirmier pour recevoir les patients, avec un ordinateur pour consulter les dossiers médicaux.

Cette approche s'accompagne d'une nouvelle identité professionnelle : le médecin généraliste doit notamment passer d'un fonctionnement hiérarchique à transversal auprès de l'infirmière, qui elle hérite de plus d'autonomie[48]. Cette collaboration se construit pas à pas et son succès dépend énormément de la relation et de l'organisation entre le médecin généraliste et l'infirmière. De façon qualitative, ces deux acteurs sont globalement satisfaits malgré les difficultés rencontrées. Avec ce dispositif, les médecins généralistes ne travaillent pas forcément moins de jours que leurs collègues, mais disposent de plus de temps dans leur journée, qu'ils peuvent consacrer à leurs patients[49]. ASALEE représente une solution d'accompagnement non négligeable pour les patients BPCO, sur laquelle les autorités de santé doivent capitaliser pour améliorer la qualité de vie des patients.

1.2.6 Colibri

Comme nous l'avons vu dans les propositions du livre blanc, le parcours de soin doit être plus fluide et plus coordonné entre les professionnels de santé. Dans ce sens, une plateforme multidisciplinaire a vu le jour en 2012 : COLIBRI BPCO. Il s'agit d'une plateforme internet[50], dont l'objectif est double. D'une part, elle vise à constituer une consultation commune par tous les acteurs médicaux de la BPCO (exercice libéral, hospitalier ou SSR), afin d'apporter un cadre de suivi de la pathologie ; d'autre part, de constituer une base de données médicales, pour mieux caractériser les profils de leurs patients afin de mieux les soigner, et aussi pour contribuer à la recherche en vie réelle sur l'évolution de la BPCO.

Les informations collectées des patients sont multiples : traitements médicamenteux et non médicamenteux, comorbidités, exacerbations, résultats du CAT et mMRC, paramètres spirométriques, et d'autres. Son utilité est incontestable, car il permet de stocker toutes les données de leurs patients de façon sécurisée, dans un endroit unique, accessible à tout moment. Cet outil est à destination des pneumologues hospitaliers et libéraux. En 2016, son spectre de lecture a été élargi auprès des kinésithérapeutes dans le cadre de la réhabilitation respiratoire.

Les experts bénéficient ainsi d'une riche base de données médicales de patients BPCO pour réaliser leur recherche. C'est le cas notamment d'une étude[51] menée par le professeur Nicolas ROCHE, analysant les prescriptions de traitement de 4537 patients BPCO au regard des dernières recommandations.

1.3 Actions de l'industrie pharmaceutique

Outre leur soutien institutionnel lors d'évènements organisés par des sociétés savantes, les laboratoires mènent également des actions directement auprès des professionnels de santé et des patients.

En 2011, Boehringer Ingelheim est le premier laboratoire à s'être lancé dans la communication directe auprès du grand public sur la BPCO, avec la création d'un site internet : www.bpco.org. Ce site présente des informations sur la pathologie, mais aussi des conseils pour faciliter leur quotidien, ainsi que des témoignages. Ce site a remporté un grand succès, et le laboratoire a décidé de poursuivre cette aventure au travers d'un nouveau canal : le réseau social Facebook, plus intime et facilitant les échanges. Ainsi, la page « La BPCO et moi » est créée, et accueille aujourd'hui près de 8154 abonnés. En 2018, le laboratoire a également interagi avec le grand public selon un nouvel angle, celui du Facebook Live. Ils ont organisé cette émission, diffusée en directe, sur la thématique « La gestion de la BPCO au quotidien », en compagnie du pneumologue Dr Terrioux qui s'est prêté au jeu des questions réponses[52].

Novartis est également présent auprès des patients et de leurs proches. En 2018, le laboratoire a lancé la campagne grand public « BPCO la vie continue », dont l'objectif est de reprendre le contrôle sur la BPCO, leur redonner goût à leur vie et à leur passion, sans peur de la crise d'exacerbation qui pèse au quotidien sur eux. Cette campagne digitale se décompose en deux supports. Le premier, est un site internet www.bpcolaviecontinue.fr , proposant des vidéos témoignages de patients BPCO, qui continuent de mener leur passion malgré la maladie. Il contient également des conseils de prise en charge. Le second support complémentaire, est une page facebook du même nom, et qui est plus propice au partage au sein de cette communauté. Cette page facebook réunit près de 9200 patients et proches actuellement.

2. Les prémices d'une nouvelle prise en charge

2.1 Le dossier médical partagé

Pour fluidifier le parcours de soin des patients, toute pathologie confondue, un nouvel outil digital a fait son apparition en 2018 : le dossier médical partagé (DMP). Il s'agit d'une plateforme digitale créée par l'Assurance Maladie, dont le but est de stocker de façon sécurisée dans un endroit unique, toutes les informations médicales d'un patient, et de pouvoir les partager à tous les professionnels de santé qui accompagnent le patient. Ces données sont de plusieurs natures : ordonnances, résultats d'analyses, compte rendu d'hospitalisation etc… Cet outil, véritable « mémoire de la santé du patient », permet d'harmoniser le flux d'informations entre les professionnels de santé, ce qui renforce leur collaboration et assure une meilleure prise en charge du patient (meilleure connaissance des antécédents, historique des traitements médicamenteux plus clair etc…). En seulement quelques mois, plus de cinq millions de DMP ont été créés en France, chiffre très performant, témoignant de son utilité. Selon AMELI[53], ces DMP regroupent près de 6,5 millions de documents, documents ajoutés :

- Dans plus de la moitié des cas par les établissements de santé (54%) ;
- Dans un tiers des cas par les patients eux-mêmes,
- Par les professionnels de santé libéraux (14%)
- Et par les centre de santé (2%).

Les patients peuvent se créer leur DMP de façon autonome ou solliciter une aide, auprès d'un agent de l'assurance maladie, du pharmacien d'officine, ou d'un autre professionnel de santé lors d'une consultation. De nouvelles fonctionnalités apparaitront d'ici la fin d'année 2019, comme le carnet de vaccination, et son ergonomie sera améliorée suite aux retours des premiers utilisateurs.

A ce jour, nous avons encore peu de données disponibles pour évaluer son efficacité auprès des patients BPCO spécifiquement, du fait de son lancement récent. Néanmoins, les professionnels de santé pourront capitaliser sur cet outil pour améliorer la prise en charge de leurs patients BPCO, notamment auprès des patients qui ont subi des hospitalisations pour exacerbation, pour lesquels le parcours de soin est embrouillé.

2.2 L'éducation thérapeutique du patient

Pour répondre à l'enjeu d'amélioration de la prise en charge des patients BPCO (deuxième axe de proposition issu du livre blanc), plusieurs actions sont déjà déployées en France. C'est le cas de l'éducation thérapeutique des patients (ETP) BPCO, présente dans le programme de réhabilitation respiratoire, mais qui existe également en tant que telle, en dehors de ce cadre particulier.

2.2.1 Définition

L'éducation thérapeutique du patient est un élément essentiel de la prise en charge globale du patient, et fait partie intégrante du parcours de soin. D'après l'OMS[1], « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elle peut être sous plusieurs formes : les soins en tant que tels, mais aussi un soutien psychologique, un accompagnement dans les procédures hospitalières. Outre les patients, elle inclut également les aidants dans cette démarche d'accompagnement, pour maintenir leur qualité de vie. En 2009, la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire (HPST) sert de rampe de lancement pour cette activité[54]. En effet, elle précise le cadre législatif de l'ETP : ce programme doit suivre un cahier des charges national et relève de l'autorité des agences régionales de santé. Pour faciliter sa mise en œuvre, la HAS propose différents outils : une grille à destination des Agences Régionales de Santé (ARS), concernant les instructions des demandes d'autorisation des programmes ; un guide pour les professionnels de santé, pour l'auto-évaluation annuelle de leur programme. Suite à cette publication, l'ETP s'inscrit dans le code de santé publique (Art. L. 1161-1 à L. 1161-6), soulignant son caractère incontournable.

2.2.2 Rôle du pharmacien dans l'ETP

Outre le médecin et l'infirmière, le pharmacien a également un rôle important dans ce type de programme. Plusieurs actions lui sont attribué[55] :

- « Aider à la compréhension de la maladie et des traitements médicamenteux

[1] Organisation Mondiale de la Santé, « Education Thérapeutique du Patient - Programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques ».

- Aider à la compréhension des examens de biologie médicale
- Informer et sensibiliser sur le bon usage des médicaments
- Apprendre à utiliser les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière (notamment les inhalateurs pour le traitement de la BPCO)
- Aider dans l'apprentissage de l'auto-surveillance de la maladie et des traitements
- Soutenir et accompagner le patient tout au long de sa prise en charge »

Au sein de ce programme d'éducation thérapeutique du patient, nous retrouvons l'entretien pharmaceutique mené par le pharmacien hospitalier ou d'officine. En France, ces entretiens sont proposés auprès des patients sous les traitements chroniques suivants :

- Les AVK depuis 2013
- Les corticoïdes inhalés pour la prise en charge de l'asthme, depuis fin 2014
- Les anticoagulants oraux directs en 2016.

Ces entretiens, proposé depuis 2013 ont démontré leur intérêt auprès de nombreux patients. Néanmoins, il reste encore des points à améliorer, notamment sur la rémunération du pharmacien. En effet, selon l'Assurance Maladie, près de 70% des entretiens réalisés n'ont pas été payés auprès des pharmaciens. Les motifs sont multiples : un problème de ciblage des patients (patients non chroniques, patients non traités par les traitements attendus) ; un numéro de sécurité social erroné ; un nombre d'entretiens réalisés insuffisants (2 entretiens annuels sont requis).

L'asthme étant une pathologie très proche de la BPCO, au niveau de la physiopathologie, et des traitements médicamenteux (inhalateur), il y aurait tout intérêt à proposer ce même type d'encadrement auprès des patients BPCO, par l'intermédiaire de pharmaciens motivés dans cette mission. Une enquête par questionnaire réalisée en 2013 auprès des pharmaciens d'officine des départements du Val de Marne et de Seine et Marne, révèle que 79% d'entre eux sont favorables à réaliser des entretiens pharmaceutiques pour les patients BPCO[56]. Dans le cadre de l'évolution de la prise en charge de la BPCO par les pharmaciens d'officine, ceux-ci placent en première position l'entretien pharmaceutique (25%). Sur le reste du podium, figure la formation sur la pathologie (14%), puis la collaboration transverse avec les autres professionnels de santé (9%).

2.3 Vers de nouveaux facteurs prédictifs : éosinophilie

2.3.1 Définition

L'éosinophilie correspond au taux de polynucléaires éosinophiles dans le sang. Ces cellules appartiennent à la catégorie des leucocytes (globules blancs), et sont produites dans la moelle osseuse. Les valeurs normales d'éosinophilie sont comprises entre 0,1 gramme par litre et 0,4 gramme par litre. Ce taux est calculé en routine lors d'une prise de sang, via la Numération de Formule Sanguine (NFS). On parle d'hyper-éosinophilie lorsque le taux est supérieur à 0,5 gramme par litre.

Ces cellules se trouvent principalement au niveau des tissus, notamment auprès des muqueuses en contact avec l'environnement : muqueuse pulmonaire et muqueuse gastro-intestinale. Ces cellules du système immunitaire, interviennent physiologiquement dans les réactions d'hypersensibilité, qu'elles soient immédiates ou retardées[57]. Elles agissent surtout sur les parasites, grâce à des protéines qu'elles contiennent dans leurs granulations, mais aussi sur les bactéries à une moindre échelle, avec une activité bactéricide et de phagocytose.

Plusieurs causes sont à l'origine d'une hyper éosinophilie :

- Les allergies respiratoires, alimentaires et les dermites (dans 80% de cas dans les pays industrialisés). Par exemple, nous retrouvons l'asthme atopique, l'eczéma, l'urticaire, les rhinites et sinusites allergiques.
- Les infections de type parasitose, notamment les helminthiases.
- Une hypersensibilité médicamenteuse. Les médicaments les plus à risque sont les antibiotiques (β lactamines), les antifongiques (amphotéricine B), les agents cytotoxiques (bléomycine, méthotréxate), les sulfamides, les AINS.
- Le syndrome pulmonaire éosinophilique
- Certaines maladies inflammatoires systémiques : sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie
- Les maladies inflammatoires de l'intestin

2.3.2 De l'éosinophilie asthmatique…

L'éosinophilie est un marqueur biologique prépondérant d'une pathologie proche de la BPCO : l'asthme. Il existe 4 phénotypes d'asthme bronchique, qui vont guider le pneumologue et le médecin vers une prise en charge thérapeutique personnalisée[58] :

- le phénotype éosinophilique pour 41% des patients asthmatiques, défini par au moins 2 à 3% d'éosinophiles dans l'expectoration induite ;
- le phénotype paucigranulocytique, pour 40% des patients asthmatiques ;
- le phénotype neutrophilique, pour 16% des patients asthmatiques ;
- le phénotype mixte granulocytique, pour 3% des patients asthmatiques

Contrairement à la BPCO aujourd'hui, le traitement de l'asthme peut être aiguillé selon la présence de ces cellules, et non pas en fonction de la spirométrie et des symptômes. Par exemple, les corticoïdes inhalés et systémiques sont plus efficaces sur le phénotype éosinophilique, que sur les phénotypes paucigranulocytique et neutrophilique. La surveillance de ces cellules peut s'effectuer dans les expectorations, via la mesure dite d'expectoration induite, mais aussi dans le sang.
Selon l'étude menée par Jayaram[59] et son équipe, l'analyse de l'éosinophilie dans les expectorations semble être bénéfique pour les patients atteints d'asthme modéré à sévère. Cette étude a comparé deux approches de prise en charge : l'une basée sur la clinique (symptômes, résultats de spirométrie), l'autre basée sur l'éosinophilie des expectorations. Des guidelines spécifiques de ces deux approches ont été fournies aux médecins, de façon aveugle. Ainsi, la stratégie thérapeutique basée sur la mesure de l'éosinophilie des expectorations diminue le nombre d'exacerbations éosinophiliques et diminue la sévérité des exacerbations (éosinophiliques et non éosinophiliques), sans augmenter les doses de corticoïde inhalés. Néanmoins, cette étude date de 2006 et devrait faire l'objet d'une réévaluation, prenant en considération tous les traitements actuellement disponibles sur le marché pour être plus exhaustive et concrète.

L'éosinophilie serait ainsi un marqueur phénotypique du patient asthmatique, qui guide la stratégie thérapeutique. L'éosinophilie est aussi devenu un critère biologique pour instaurer les nouveaux traitements dans l'asthme mis sur le marché : c'est le cas de Nucala® et Cinqaero®, deux traitements dont l'instauration dépend d'un taux d'éosinophilie bien précis.

L'éosinophilie fait dorénavant partie intégrante de l'indication thérapeutique dans le dossier d'AMM des nouveaux traitements de l'asthme.

Comme pour la BPCO, il existe différents stades de l'asthme selon la classification mondiale GINA (Global Initiative for Asthma), qui vont déterminer la prise en charge adéquate (figure 20). On parle d'asthme sévère non contrôlé, lorsque le patient est au niveau du palier 5 du GINA, malgré un traitement par corticostéroïde inhalé à fortes doses avec un LABA. Plusieurs stratégies thérapeutiques existent pour ce stade particulier :

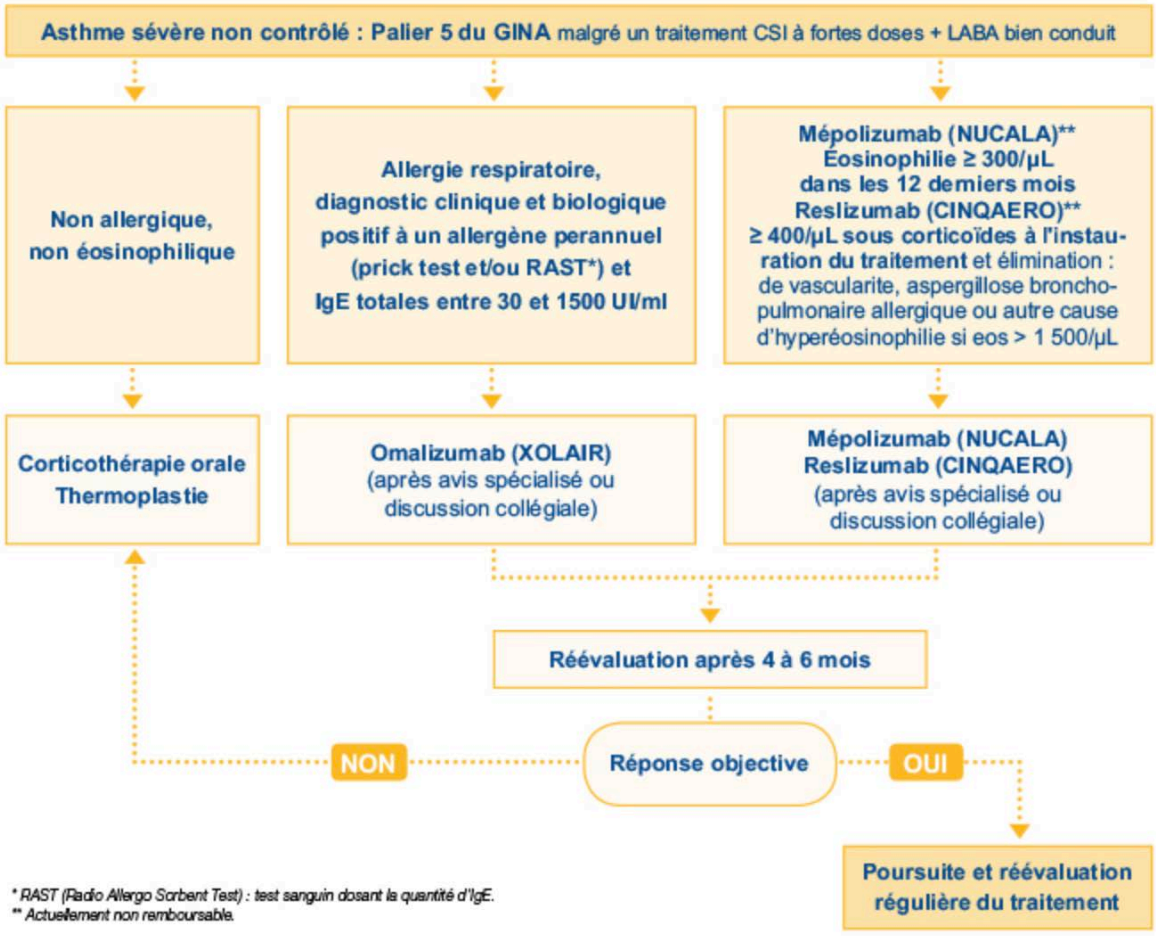


Figure 20 : La prise en charge du patient asthmatique sévère non contrôlé[60]

Deux spécialités sorties récemment sur le marché, ont intégré le taux d'éosinophilie sanguin comme critère de prescription. Ainsi, Nucala®, commercialisé par le laboratoire GSK est prescrit uniquement si le taux d'éosinophile sanguins est supérieur ou égal à 300 microgrammes par litre dans les douze derniers mois[61]. Cinqaero®, commercialisé par le laboratoire TEVA, est prescrit uniquement si le taux d'éosinophiles sanguins est supérieur ou égale à 400 microgrammes par litre sous corticostéroïdes à l'instauration du

traitement[62]. Dans les deux cas, ces deux molécules sont prescrites si le patient présente au moins deux exacerbations ayant nécessité un traitement par :

- Corticostéroïde oral (d'une durée supérieure ou égale à trois jours pour chaque exacerbation), dans les douze derniers mois, malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA),
- Ou un traitement par corticothérapie orale, pendant au moins six mois au cours des douze derniers mois.

2.3.3 … à l'éosinophilie de la BPCO

Le concept de l'éosinophilie comme marqueur de l'inflammation a été évoqué il y a quelques années pour les patients BPCO, mais dans une moindre mesure que pour l'asthme (diagnostic différentiel). Ces derniers mois, ce concept refait surface suite à de nouvelles publications, qui laissent présager d'un rôle de ce marqueur dans la stratégie thérapeutique, et dans le lancement de nouvelles molécules dans la BPCO.

D'un point de vue physiologique, nous pouvons retrouver des polynucléaires éosinophiles dans les crachats issus d'exacerbations de patients BPCO. Comme pour l'asthme, ce marqueur peut justifier de l'instauration de corticostéroïdes oraux en cas d'exacerbations chez les patients atteints de BPCO sévères. Néanmoins, l'inflammation à éosinophiles chez le patient BPCO stable est encore méconnue. En 2004, des experts hollandais ont voulu caractériser cette inflammation à éosinophile auprès de patients BPCO à l'état stable. L'objectif de cette étude[63] était d'associer le taux d'éosinophiles contenu dans la muqueuse bronchique, à des caractéristiques de l'asthme ou de la BPCO. Elle a été menée auprès de patients BPCO, qui n'étaient pas traités par corticostéroïdes, sans symptôme d'asthme. Dans un premier temps, cette étude montre que le taux d'éosinophile n'est pas corrélé aux marqueurs de l'asthme (réponse du VEMS après B2-mimétiques, la présence d'hyperréactivité bronchique, taux d'immunoglobulines E sériques), ni aux symptômes de la BPCO. Dans ce sens, le taux d'éosinophilie chez les patients BPCO ne serait pas relié à une origine asthmatique, et ce marqueur pourrait jouer un autre rôle dans la physiopathologie de la BPCO.

Plus récemment, l'étude WISDOM[64] a été menée pour statuer si l'éosinophilie sanguine serait un marqueur de l'exacerbation de BPCO, lors du sevrage d'une corticothérapie inhalée. Pour ce faire, 2488 patients atteints de BPCO sévères à très sévères, avec des antécédents d'exacerbations ont été inclus. Tous les patients ont reçu le même traitement : tiotropium (anticholinergique), salmétérol (β2 agoniste) et propionate de fluticasone (corticostéroïde). Ils ont été divisé en deux bras : le premier a continué le traitement initial, le second a diminué progressivement les doses de corticoïde inhalé. En termes de résultat, le taux d'exacerbations augmente après le sevrage du corticoïde inhalé, chez les patients disposant d'un taux d'éosinophile sanguin supérieur à 300 cellules par microlitre. Ainsi, chez les patients BPCO sévères à très sévère, ce taux d'éosinophilie sanguine pourrait être considéré comme un facteur prédictif d'exacerbation, en cas de sevrage de corticoïde inhalé.

Comme nous l'avons plus tôt, les triples thérapies sont lancées depuis 2018 comme traitement de la BPCO : TRIMBOW® et TRELEGY®. La question de l'éosinophilie a été ainsi évoquée dans le cadre de l'étude IMPACT. Pour rappel, cette dernière a pour objectif primaire de démontrer l'efficacité d'une triple thérapie (TRELEGY®) chez les patients atteints de BPCO sur la réduction du taux annuel d'exacerbations modérés à sévères, versus une association de bronchodilatateur (ANORO®) et une association d'un LABA-CSI (RELVAR®). Elle dispose aussi d'objectifs secondaires centrés sur l'éosinophilie : elle a pour but d'évaluer l'efficacité de TRELEGY sur la réduction des exacerbations versus ANORO chez les patients BPCO qui ont un taux sanguin d'éosinophilie supérieur ou égal à 150 cellules par microlitre. Sur cette population précise de patients, elle évalue le taux d'exacerbations modérées à sévères entre les deux bras, ainsi que le temps d'apparition de la première exacerbation modérée à sévère nécessitant un traitement. Ainsi selon cette étude, quel que soit le niveau d'éosinophilie du patient, la triple thérapie réduit le taux d'exacerbations modérés à sévères versus les deux autres traitements, et cette réduction du taux d'exacerbation s'illustre de façon plus prononcée chez les patients qui ont un taux d'éosinophilie supérieur ou égal à 150 cellules par microlitres.

D'après les recommandations internationales GOLD 2019[65], le taux sanguin d'éosinophiles, quand il est combiné avec les antécédents d'exacerbation, peut aider les cliniciens à estimer la probabilité des bénéfices cliniques de l'ajout d'un corticoïde inhalé au traitement bronchodilatateur de base. Cependant, les preuves sont aujourd'hui insuffisantes pour recommander l'utilisation du taux sanguin d'éosinophiles pour prédire le

risque d'exacerbation future sur une base individuelle chez les patients atteints de BPCO. A côté de cette variabilité interindividuelle, il existe une variabilité intra-individuelle, puisque la mesure d'éosinophilie sanguine est différente chez un même patient selon les moments de la journée, ce qui complique la reproductibilité des résultats.

L'éosinophilie pourrait être un marqueur déterminant ces prochaines années pour mieux appréhender les décisions thérapeutiques chez les patients BPCO. Elle devrait apparaître dans le futur algorithme de prise en charge thérapeutique, proposé par la SPLF, qui sera publié en décembre 2019. Les experts ont à ce jour encore peu de recul, pour statuer sur sa spécificité et auront l'occasion de préciser son cadre d'application.

2.4 Les objets connectés et les inhalateurs de demain

2.4.1 Contexte & définitions

Depuis quelques années, un phénomène technologique bouleverse nos habitudes. On parle d'objets connectés, ou plus précisément, d'Internet Of Things (IoT). D'après l'Union Internationale des télécommunications, l'IoT est « une infrastructure mondiale pour la société de l'information, qui permet de disposer de services évolués en interconnectant des objets (physiques ou virtuels) grâce aux technologies de l'information et de la communication interopérables existantes ou en évolution »[66]. Ces objets collectent en permanence des données, les traitent et les transmettent entre eux. Toutes ces informations constituent ce qu'on appelle le Big Data. Cette communication est possible grâce à différentes technologies sans fil, comme le Wifi, le Bluetooth, ou la puce RFID. Plusieurs domaines d'application utilisent aujourd'hui ce nouveau mode de communication. C'est le cas de la logistique, qui utilise de plus en plus des capteurs pour assurer la traçabilité et l'acheminement de biens. C'est également le cas du secteur environnemental, qui collecte des données sur la pollution de l'air, la température, à l'aide de capteurs. Un autre domaine particulièrement équipé reste celui de la domotique. Des « box domotique » ont vu le jour, et on parle dorénavant de « maison connectée ». L'utilisateur peut gérer directement sur son smartphone le chauffage des pièces, les fermetures de la maison, le système d'éclairage. Enfin, l'Internet of Things est particulièrement bien ancré dans le quotidien des français pour le suivi de leur santé et de leur bien-être. Ils ont à leur disposition plusieurs objets : balance connectée pour suivre leur poids, montre connectée pour analyser leur performance sportive, capteur pour évaluer la qualité du sommeil et bien d'autres.

Les Français sont des adeptes de ces nouveaux outils : en 2016, ils ont acheté plus d'un million d'objets connectés selon une étude du cabinet GFK, soit 28% de plus que l'année précédente[67]. Les plus grands utilisateurs se trouvent en Ile de France, compte tenu de l'offre plus large de magasins. Ce marché en plein essor génère près de 253 millions d'euros de chiffre d'affaires.
Si ces objets rencontrent un tel succès, c'est parce qu'ils répondent à une volonté croissante des français, de mieux gérer leur quotidien : on parle de « Quantified self. » Selon la CNIL, il s'agit d'une « pratique de la mesure de soi, originaire des Etats Unis, qui consiste à mieux se connaître », en évaluant les activités de l'individu et les paramètres physiologiques de son corps[68]. Ainsi, dans le domaine de la santé, les patients ont envie d'être plus acteurs dans la gestion de leur maladie au quotidien et souhaitent davantage contrôler son évolution. Ces objets connectés permettent ainsi aux patients de vivre plus sereinement avec leur maladie, en étant plus observants et mieux suivis par leur médecin.

Ces objets connectés dans le domaine de la santé, ont bouleversé les pratiques des patients et des professionnels de santé, et s'intègrent dans la révolution digitale de la santé : on parle de e-santé. Dans la littérature, on retrouve de nombreux synonymes : télésanté, santé connectée. Selon l'IRDES (Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé)[69], elle désigne « tous les domaines où les Technologies de l'Information et de la Communication sont mises au service de la santé. Elle comprend ainsi plusieurs domaines d'application : la télémédecine (sur lequel nous nous pencherons dans ces prochaines pages), la prévention, le maintien à domicile, le suivi d'une pathologie à distance, les dossiers médicaux électroniques, les applications mobiles et la domotique. » Le gouvernement souhaite mettre à profit cette nouvelle pratique en lançant la stratégie e-santé 2020. Cette dernière a pour ambition de capitaliser sur ces nouvelles ressources numériques au profit des citoyens en général, et plus particulièrement des patients et des professionnels de santé pour mieux piloter notre système de santé[70]. Ce projet s'articule autour de 4 piliers :

- Le développement de la e-santé : pour aider les professionnels de santé à mieux diagnostiquer et faciliter le suivi et l'interprétation des données médicales ;
- La Co-innovation entre professionnels de santé, citoyens et acteurs économiques, afin de favoriser l'émergence de projets novateurs ;
- La simplification des démarches administratives pour les patients (prise de rendez-vous, admission etc…)

- La sécurisation des données de santé, dont le cadre a été affiné avec la parution du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) en mai 2018.

Par abus de langage, nous englobons les objets connectés avec les dispositifs médicaux, qui avec la révolution technologique, sont devenus connectés eux-aussi ! La frontière entre la notion d'objet connecté et le dispositif médical reste fine mais a toute son importance en termes de contrôle et de sécurité. Nous distinguons ainsi 3 catégories :

- le dispositif médical : instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel, destiné par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure[71].
- le dispositif médical connecté (DMC) : *dispositif médical, utilisé à des fins de télésurveillance médicale ou de téléconsultation, générant une action du patient à des fins d'autotraitement ou d'autosurveillance*[72]. Le dispositif médical connecté est évalué par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS), tout comme les dispositifs médicaux classiques. Pour faire l'objet d'une évaluation par la CNEDiMTS, le DMC doit remplir 4 critères[73] :
    - Il répond à une utilité médicale et dispose d'une marquage CE
    - Il est doté d'une fonction de télécommunication
    - Il est à usage individuel (implanté ou utilisé par le patient lui-même)
    - Le fabricant a déposé un dossier d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR).

- L'objet connecté n'a à ce jour pas encore de définition claire. Selon la HAS, ils sont considérés comme des « dispositifs connectés à Internet, pouvant collecter, stocker, traiter et diffuser des données ou pouvant accomplir des actions spécifiques en fonctions des informations reçues »[74]. Concrètement, il correspond à un appareil connecté, n'ayant pas de finalité médicale déclarée.

2.4.2 Applications en médecine

Faisons un tour d'horizon des objets connectés et DMC les plus prometteurs, qui vont révolutionner la médecine. Tout d'abord, en ophtalmologie, une application pour smartphone a été développée pour les patients souffrant de DMLA. Cette application permet aux patients de réaliser des exercices oculaires et de détecter en parallèle, l'évolution de la maladie. Pour aider les patients atteints de pathologies cardiologiques, une montre connectée a été conçue pour réaliser un électrocardiogramme. Ainsi, la détection des fibrillations auriculaires, responsables des AVC, est en veille permanente au poignet du patient. Nous retrouvons cette fonctionnalité sur l'Apple® Watch 4, déjà commercialisée, et la Move ECG de Withings®, qui sera sur le marché d'ici la fin de l'année. En diabétologie, un glucomètre connecté, le DEXCOM® G4 Platinum est disponible pour mesurer la glycémie du patient diabétique en permanence. Cet objet est reconnu par la Fédération Française des Diabétiques, et est inscrit sur la LPPR. Enfin, pour les patients asthmatiques ou atteints de BPCO, l'oxymètre de pouls connecté iHealth Air® mesure la saturation en oxygène.

2.4.3 Applications en BPCO

De nombreux paramètres physiologiques peuvent être intéressants à suivre avec ces objets connectés pour le patient BPCO : la qualité du sommeil, la fréquence cardiaque, le souffle, la température, la saturométrie, l'INR, la pression artérielle, les mouvements respiratoires, et l'observance. Voici quelques exemples d'outils connectés particulièrement utiles pour les patients BPCO.

Le premier est sur quasiment tous les smartphones : il s'agit du podomètre connecté. Cet objet connecté est particulièrement intéressant pour ce type de patient car il favorise la reprise d'une activité physique ou la réhabilitation respiratoire, auprès du patient BPCO qui est réticent à l'exercice, car il associe souvent sport à exacerbation. Selon le Dr Piperno[75], cela a de nombreux bénéfices : le patient présente « moins d'exacerbations, moins de dyspnées et sa pathologie s'en trouve stabilisée ».

Un autre objet connecté bénéfique pour les patients BPCO mais aussi la population générale : le capteur de pollution. Qu'elle soit intérieure ou extérieure, de nombreuses start-

up élaborent ces capteurs afin de mesurer et alerter les patients en cas de niveaux élevés : c'est le cas des appareils Footbot®, Withings Home®, Sowee® et Flow®[76]. Ce dernier est conçu par la startup Plume Labs, en collaboration avec le CNRS. Ce capteur analyse les niveaux de particules fines, de dioxyde d'azote, d'ozone et de composés organiques volatiles (COV), et les indiquent à l'utilisateur via une application mobile. La filtration de l'air en zone polluée est déjà possible avec les masques classiques, mais les masques connectés font leur apparition : c'est le cas du masque R-Pur®. Un autre format est également possible : celui du vêtement, avec Wair®, le premier foulard qui filtre l'air et avertit l'utilisateur quand la zone est trop polluée et lui indique de porter le foulard.

Les objets connectés dans le domaine respiratoire, c'est la thématique du hackathon Respirh@ktion[77], qui existe depuis 2016. De nombreuses industries pharmaceutiques y participent aux côtés de startups, sociétés savantes, et associations de patients, dans l'objectif de créer des solutions digitales innovantes pour améliorer la prise en charge des patients et fluidifier le parcours de soin. Ces différents acteurs déposent des projets sur la plateforme. Les projets sélectionnés devront être finalisés lors du week-end du hackathon avec une multitude d'acteurs experts : ingénieurs, informaticiens, scientifiques, designers. Parmi les lauréats lors des dernières éditions, nous retrouvons le robot Joe®[78], qui est destiné aux enfants asthmatiques. Ce robot facilite l'observance des traitements, en proposant des rappels de prise, en expliquant les techniques adéquates d'inhalation, en félicitant l'enfant de la bonne prise grâce à des récompenses. Ce robot motive le jeune patient, apporte un côté ludique et responsabilisant, tout en tranquillisant les parents. Cet objet novateur pourra servir de modèle concernant l'amélioration de l'observance, et pourquoi pas être décliné auprès de patients plus âgés atteints de BPCO. Autre projet récompensé, dans le domaine de la BPCO : Adapt'O2®[79]. Il s'agit d'une solution connectée à l'initiative du Dr Philippe Terrioux, pneumologue. Adapt'O2® permet de mesurer la saturation en oxygène du patient BPCO via une technique transcutanée (patch), et de transmettre cette saturation au système de distribution d'oxygène afin de l'adapter automatiquement et d'être la plus adéquate selon les besoins du patient. Malheureusement, de nombreuses contraintes freinent le projet. D'une part des contraintes réglementaires : cette solution est considérée comme un dispositif médical de classe III, ce qui nécessite aujourd'hui des essais thérapeutiques et des contrôles dédiés, comme pour un médicament, ce qui impose plusieurs années et un budget conséquent pour le finaliser. D'autre part, des contraintes juridiques : le fait d'adapter automatiquement le niveau d'oxygène va à l'encontre de la prescription initiale du médecin, et cela peut être

interprété comme un exercice illégal de la médecine. Ceci démontre que des solutions sont possibles, mais qu'elles doivent respecter un cadre juridique et réglementaire très stricte. L'innovation thérapeutique, que ce soit des médicaments ou des dispositifs médicaux, doit répondre à de nouveaux enjeux suite à la digitalisation de la santé.

2.4.4 Les inhalateurs connectés

A la suite de ces paragraphes dédiés aux objets connectés, intéressons-nous aux dispositifs médicaux dans le domaine du respiratoire, qui sont la partie intégrante du traitement : les inhalateurs. Ces inhalateurs, vont suivre le mouvement de la e-santé et devenir des inhalateurs connectés. Le premier inhalateur connecté sur le marché français est Connect'inh®[80]. Il s'agit de la première solution connectée, dédiée à l'asthme, et qui est développée par l'entreprise KAP CODE. On parle d'inhalateur connecté car cette solution digitale comprend 2 éléments : d'une part, un dispositif universel, qui se clipse sur tous les inhalateurs indiqués dans l'asthme, et d'autre part, une application mobile reliée à ce dispositif.
Cette application dispose de nombreuses fonctionnalités. La première est dédiée au suivi du traitement du patient. Selon l'utilisation de l'inhalateur, le patient peut avoir accès à ses statistiques d'utilisation, rechercher son historique des crises, transmettre des rapports à son médecin pour faciliter le suivi. Une autre fonctionnalité, particulièrement utile pour les patients atteints de pathologies respiratoires, est l'analyse de l'environnement. Le patient peut ainsi vérifier les niveaux de pollution atmosphérique et de pollens environnants. Enfin, une fonctionnalité d'entraide est également présente. Dans ce sens, le patient peut avertir les autres utilisateurs du niveau de pollution ou de pollens de la zone dans laquelle il se trouve. Il peut aussi solliciter les autres utilisateurs en cas de crise ou d'oubli de prise, en géolocalisant les inhalateurs disponibles pour ce patient dans le besoin. Ce type d'application responsabilise le patient et lui permet de mieux gérer sa pathologie au quotidien.

Les laboratoires pharmaceutiques partent également à l'assaut de ces dispositifs connectés. Dernièrement, Astra Zeneca s'était lancé dans le développement du Turbu+, un dispositif qui se fixe sur la molette de son traitement Symbicort® Turbuhaler®, le tout relié par bluetooth sur l'application mobile Turbu+ correspondante[81]. Le patient et le médecin peuvent ainsi suivre l'évolution de la prise, et cela peut favoriser une discussion sur l'observance en consultation. Ce projet a été suspendu et AztraZeneca s'est rapproché d'une

entreprise spécialisée dans ces solutions connectées : Adherium[82]. Cette dernière a développé les dispositifs Hailie®, sous plusieurs formes, ce qui permet de se fixer sur plusieurs types d'inhalateurs. Lors du congrès de l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAI) de mars 2018, une étude reposant sur cette technologie a été présentée à l'ensemble des participants. Elle avait pour objectif de comparer l'adhérence thérapeutique entre un groupe témoin et un groupe équipé du dispositif Hailie, auprès de 40 patients asthmatiques mal controlés. Les patients avaient tous le même traitement. Le groupe témoin n'a pas reçu d'encadrement particulier sur le suivi de l'observance, tandis que l'autre groupe disposait de la solution connectée. Les résultats sont prometteurs puisque le contrôle de l'asthme est amélioré dans le groupe avec la solution Hailie®, de 0,75 points versus 0,19 dans le groupe témoin. Adherium est le partenaire d'AstraZeneca pour équiper tous ces inhalateurs de dispositif connecté depuis 2015. Novartis prépare également la digitalisation de son inhalateur dans la BPCO, le Breezhaler®, au travers d'un partenariat depuis 2 ans avec Propeller Health en Europe[83]. Cette digitalisation correspond à un sensor avec une puce reliée au smartphone, qui pourra ainsi se fixer sur les 3 traitements de la BPCO (figure 21).



Figure 21 : Fixation de l'Add-On Sensor Propeller sur le Breezhaler®[84]

Cette entreprise, a aussi été convoitée par deux autres forces en présence du domaine respiratoire : Boehringer Ingelheim avec l'inhalateur Respimat®, et GSK avec l'inhalateur Ellipta® qui a reçu l'autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) en 2016.

Ces objets connectés révolutionnent la prise en charge des patients et seront de plus en plus courants dans la pratique médicale. Certains freins devront être levés pour permettre une utilisation optimale pour les patients et les professionnels de santé.

Le premier frein identifié relève de la sécurité des informations collectées. Suite à la publication l'année dernière du Règlement Général sur la Protection des données (RGPD), toutes les entreprises, du monde de la santé ou non, sont soumises à des conditions particulières de stockage et de traitement des données personnelles de ses clients. Les objets connectés en santé sont particulièrement impactés par ce nouveau règlement, puisqu'ils analysent des données médicales de patients. Ces objets connectés ou ces dispositifs médicaux connectés doivent assurer la fiabilité des informations collectées et la sécurisation de leur traitement. Pour répondre à ces nouveaux enjeux de cybersécurité, la HAS a rédigé un référentiel de bonnes pratiques[74], à destination des concepteurs et des évaluateurs, afin de proposer des outils plus sûrs. Ce référentiel porte sur les objets connectés et application mobile n'ayant de finalité médicale déclarée.
L'autre frein à l'utilisation de ces solutions connectées est le coût d'accès. Certaines solutions sont universelles, d'autres spécifiques d'un objet ou d'un dispositif médical, ce qui impacte sur le prix d'accès de l'acheteur. Ces solutions connectées feront de plus en plus partie intégrante des pratiques de santé, et une nouvelle prise en charge pourrait être envisagée par les autorités. En attendant, la HAS a rédigé un guide pour accompagner les fabricants de dispositif médical connecté, sur l'évaluation clinique de la CNEDiMTS, en vue de leur accès au remboursement[85].
Enfin, afin de favoriser le déploiement de ces solutions au plus grand nombre de patients, les professionnels de santé doivent être informés et formés sur ces différents outils, pour les proposer à leurs patients éligibles et les éduquer sur ce nouveau mode de communication, tout ceci dans l'objectif de favoriser l'observance et améliorer leur qualité de vie.

2.5 Télémédecine et téléconsultation

2.5.1 Définition et cadre

C'est dans le cadre de la loi HPST, publiée le 21 juillet 2009, que la télémédecine prend son origine (article 78 de la loi n°2009-879). Selon le ministère de la santé, la télémédecine est une nouvelle « pratique médicale à distance fondée sur l'utilisation des technologies de

l'information et de la communication. » Elle permet de mettre en rapport un patient avec un professionnel de santé, ou entre les professionnels de santé eux-mêmes.

Outre le nouveau format, elle garde les mêmes exigences qu'une consultation classique, à savoir la qualité et la sécurité, et ne s'y substitue en aucune manière, elle est complémentaire.

Cette nouvelle pratique a émergé pour répondre à de nouveaux enjeux du système de santé, comme le vieillissement de la population, le suivi approfondi des pathologies chroniques, et la désertification médicale.

Elle se décompose en 5 actes, tous encadrés par une législation précise sortie en 2010 (figure 22)[86].

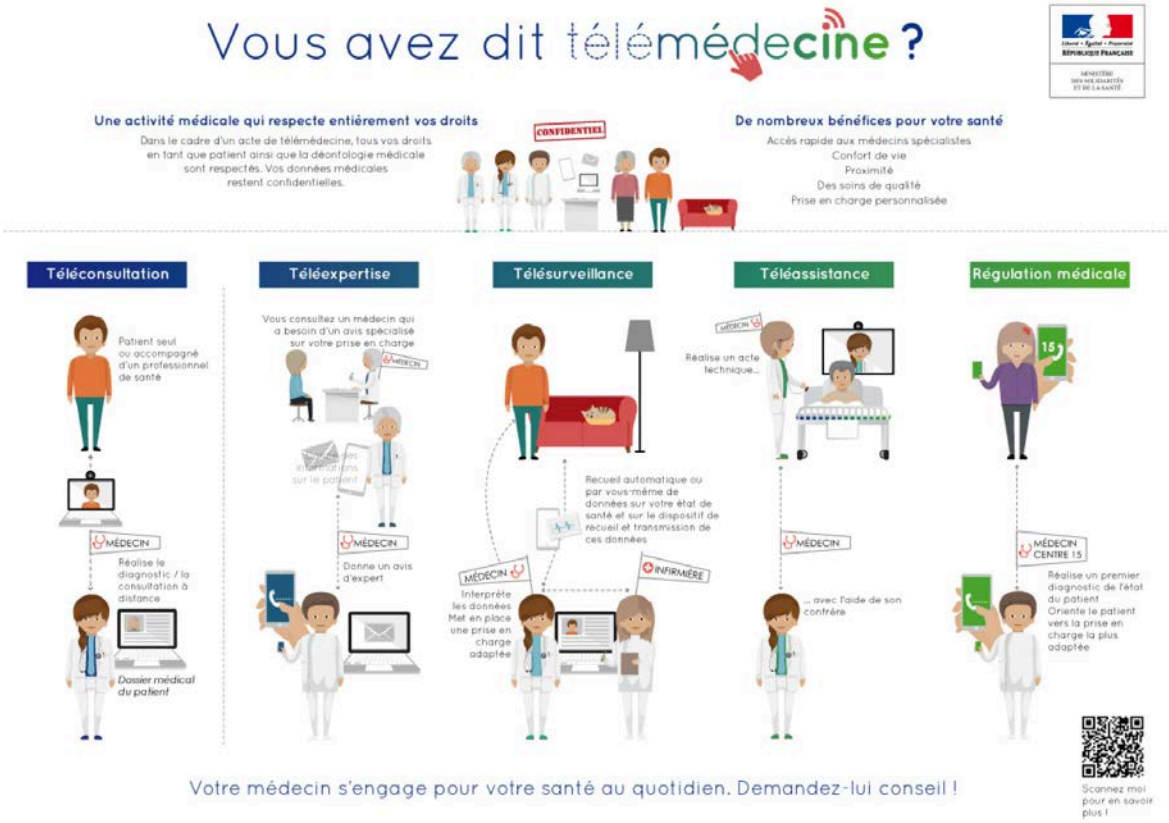


Figure 22 : Les 5 actes de télémédecine [86]

- La téléconsultation

Il s'agit d'une consultation digitale entre un patient et son médecin. Ils communiquent par une interface de façon synchrone. La communication est digitalisée, mais correspond en tout point à une consultation classique avec son praticien : d'un point de vue juridique, le médecin est autant responsable que lors d'une visite classique, s'il donne un diagnostic ou prescrit un traitement par exemple. Cette communication digitalisée nécessite 2 points[87] : un échange vidéo (obligation législative), pour assurer la qualité des échanges, et la

connexion via un serveur sécurisé, pour assurer la protection des données médicales des patients. La téléconsultation requiert une prise de rendez-vous, tout comme la consultation classique. Le médecin envoie ainsi un lien auprès de son patient pour qu'il se connecte au serveur sécurisé, via son ordinateur ou sa tablette. Pour les patients ne disposant pas d'internet, ou peu habiles avec le digital, des solutions existent. Ils peuvent bénéficier de l'aide d'un autre professionnel de santé, comme le pharmacien d'officine ou l'infirmière. De plus, si la localisation géographique le permet, ils peuvent se rendre dans des cabines de téléconsultation. Elles présentent un certain avantage, puisqu'elles disposent de plusieurs équipements pour réaliser des examens : stéthoscope, tensiomètre, otoscope par exemple.
Au niveau de la prise en charge financière, elle est au même prix qu'une consultation classique (25 euros) mais peut aller jusqu'à 30 euros dans certains cas. De plus, la prise en charge par l'Assurance Maladie est identique. Le mode de paiement ne change pas, et le paiement en ligne par carte bancaire est un choix supplémentaire pour le patient. Son lancement date du 15 septembre 2018, date de l'accord conventionnel entre l'Assurance Maladie et les syndicats des médecins libéraux.

- La télé-expertise

Cette forme de télémédecine s'adresse exclusivement aux professionnels de santé. Elle s'applique lorsqu'un professionnel de santé nécessite l'avis expert d'un de ces confrères. Elle peut se dérouler pendant la consultation du professionnel de santé avec son patient, ou à distance. Elle est lancée depuis seulement quelques mois, en février 2019. Elle s'adresse dans un premier temps à des catégories de patients spécifiques :

  - Les patients en ALD,
  - Les patients atteints de maladies rares (mucoviscidose, hémophilie)
  - Les patients résidants en zones « sous denses », qui rencontrent des problèmes d'accessibilité aux soins
  - Les patients résidant en EHPAD ou dans des structures médico-sociales
  - Les patients en détention

Cette base de patientèle représente près de 21,7 millions de français. Cette cible pourra être élargie à partir de l'année prochaine.
Cette activité, de demande de conseil auprès de ses pairs, existe déjà depuis longtemps de manière informelle, sera désormais plus renseignée et plus précise, garantissant une meilleure prise en charge du patient. Contrairement à la téléconsultation, elle ne requiert pas d'échange par vidéo, un échange direct ou en différé suffit. Avant d'être réalisée, le

consentement du patient doit être recueilli. Elle fait désormais l'objet d'une rémunération, d'une part auprès du médecin sollicité pour valoriser le temps accordé, et d'autre part auprès du médecin sollicitant, pour valoriser sa démarche de coordination des soins. La rémunération est effectuée par l'Assurance Maladie et non pas, par le patient. Plusieurs paliers de rémunération sont proposés, en fonction du niveau d'expertise requis et de la fréquence de sollicitation : entre 12 et 20 euros pour le médecin sollicité, et entre 5 et 10 euros pour le médecin sollicitant.
Pour ces deux pratiques (téléconsultation et télé-expertise), le médecin demandeur recevra et archivera le compte rendu correspondant. Ce nouveau type de compte rendu gage de la bonne coordination pluridisciplinaire.

- La télésurveillance

Elle permet à un professionnel de santé de recueillir à distance des données médicales de son patient, et de pouvoir les interpréter. Cette forme est particulièrement utilisée pour les patients en ALD, que ce soit dans un établissement de santé, ou à domicile.

- La téléassistance

Elle correspond à une pratique où un professionnel de santé, assiste de façon digitale à un acte, réalisé à distance par son confère auprès de son patient. Le professionnel de santé peut ainsi aiguiller son confrère pendant l'acte réalisé.

- La régulation

Elle existe depuis de nombreuses années : il s'agit de l'assistance réalisée par les centres 15. Cette assistance, surtout téléphonique, s'intègre parfaitement dans le cadre de la télémédecine.

2.5.2 Perspectives pour les patients BPCO

Pourquoi ces nouveaux modes de prise en charge pourront être bénéfiques pour les patients BPCO ?

Certains établissements de santé sont précurseurs puisqu'ils l'ont testé avant la fixation du cadre législatif. En 2011, un pilote sur la téléconsultation et la télésurveillance a été mis en place au centre hospitalier de Moulins Yzeure. Ce pilote consiste en la réalisation d'une

étude médico-économique du suivi par télémédecine des patients BPCO au décours d'une hospitalisation. L'objectif de cette étude est de démontrer l'intérêt d'une prise en charge par télésurveillance auprès des patients BPCO sur la prévention des exacerbations et le maintien de leur qualité de vie, et à moyen et long termes, sur la réduction des ré-hospitalisations pour exacerbations, par rapport à la prise en charge classique[88]. Le pilote HOSPITADOM (figure 23), répond aux exigences du déploiement national de la télémédecine du Ministère de la santé : la télésurveillance de l'insuffisance respiratoire chronique est un sujet faisant partie du chantier prioritaire « Prise en charge des maladies chroniques »[89]. La télésurveillance de l'insuffisance respiratoire chronique a pour objectifs :

- D'assurer un suivi régulier des paramètres vitaux des patients atteints de pathologie respiratoire chronique à un stade sévère, mesurés par dispositifs médicaux (spiromètre, oxymètre, thermomètre…).
- De favoriser l'éducation thérapeutique du patient : apporter une meilleure connaissance sur la pathologie et ses complications (exacerbations dans le cas de la BPCO), les conduites à tenir en cas de dégradation de son état de santé
- De réduire la durée moyenne des hospitalisations

Ce pilote s'inscrit également dans le programme régional de télémédecine de l'ARS Auvergne, et répond à l'objectif de « développer la télémédecine au service du maintien à domicile ou en substitut de domicile ». Il a pour ambition d'être reproductible auprès d'autres structures médicales françaises.

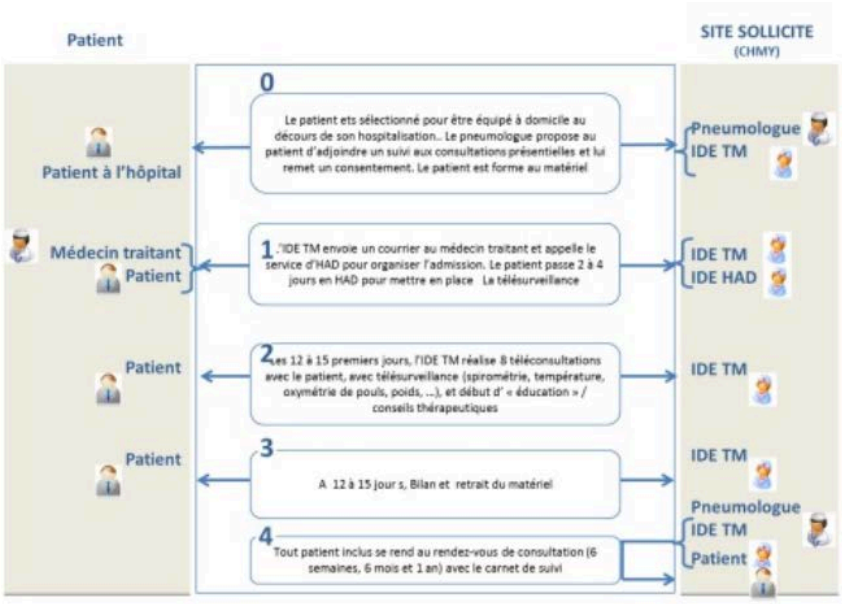


Figure 23 : Schéma de l'organisation du projet HOSPITADOM[90]

Dans ce projet, les éléments mis à la disposition du patient à son domicile pour la télésurveillance sont le Télémédecine Mobile Gateway TWITOO® (H2AD), le spiromètre SPIRODOC® sans fil, le thermomètre Ir20b FORA® sans fil, l'oxymètre de pouls sans fil NONIN®, et la balance communicante sans fil A&D®.

Cette étude randomisée a sélectionné 14 patients, dont la moyenne d'âge est de 70 ans, qui ont été hospitalisés pour une exacerbation de BPCO (9,2 jours d'hospitalisation en moyenne). Sur les 14 inclus, 6 ont été soumis au suivi par télémédecine pendant 15 jours avec 8 séances de suivi, les autres ont été pris en charge de manière classique. L'infirmière réalise les analyses de télésurveillance, grâce aux différents équipements déployés au domicile du patient. Des valeurs seuils ont ainsi été définies au préalable pour générer des alertes personnalisées. Un protocole a été rédigé par ce centre hospitalier pour identifier quelles actions mettre en œuvre et quels acteurs solliciter, lors de ces différentes alertes. Les 2 bras de patients sont revus lors de 3 rendez-vous : à 6 semaines, à 6 mois et à 1 an post hospitalisation pour faire le suivi.
Les patients ayant bénéficié de ce programme et leur entourage sont plutôt satisfaits. Les patients s'habituent aux différents matériels et cela les rend plus autonome dans la gestion de leur maladie. La gestion à domicile est appréciée, dans le sens où ils n'ont pas besoin de se déplacer pour réaliser les examens. Tout en restant chez eux, ils bénéficient d'une surveillance, ce qui les rassure ainsi que leur entourage qui n'est pas toujours disponible.

Dans le cadre de la BPCO, la télésurveillance permet d'alerter immédiatement lorsque l'état de santé du patient se dégrade et ceci joue un rôle majeur dans la prévention des exacerbations.

En 2019, plusieurs solutions commencent à bourgeonner et à se concrétiser. L'accès à de nouvelles thérapies se met en place, avec de nouvelles molécules qui arrivent sur le marché, et qui recherchent de nouveau marqueur, notamment l'éosinophilie, pour mieux caractériser le phénotype du patient BPCO et *in fine* personnaliser son traitement.
La révolution du digital touche les patients dans leur quotidien et aussi dans la gestion de la BPCO. Les objets connectés et les inhalateurs connectés arrivent en France pour les rendre plus autonomes et mieux prendre soin d'eux. Néanmoins, ces outils nécessitent une certaine appropriation pour les patients les plus âgés, les moins exposés à ces nouveaux outils, et tous

les professionnels de santé doivent suivre cette tendance pour les accompagner au mieux et s'adapter en fonction des besoins des patients.
Cette révolution digitale va aussi impacter la prise en charge globale du patient BPCO, et permet de proposer de nouvelles solutions pour améliorer le parcours du soin du patient BPCO. La télémédecine constitue une belle alternative pour lutter contre la désertification médicale, gagner en réactivité sur certains problèmes thérapeutiques, le tout pour préserver au mieux la qualité de vie des patients BPCO. Les institutions, les associations de patients, les sociétés savantes auront un rôle à jouer pour fluidifier ces nouvelles interactions et les former progressivement à ces nouvelles technologies.

3. Perspectives de demain

Un vent nouveau souffle sur les thérapeutiques dans la BPCO. A plus long terme, deux nouvelles approches thérapeutiques viendront étoffer celles déjà existantes : la première, reviendra aux fondamentaux, et la seconde s'inscrira dans le prolongement de la digitalisation de la santé.

3.1 Le microbiome pulmonaire

3.1.1 Présentation du microbiome pulmonaire

Le corps humain est constitué de cellules, mais surtout il est colonisé en majorité par de nombreux micro-organismes, appelés microbiotes. Ils peuvent être de trois types : bactéries, virus, champignons. L'ensemble de ces microbiotes constitue le microbiome, car le suffixe « biome » traduit l'ensemble des êtres qui vivent dans un écosystème précis. Dans l'organisme humain, il existe différents écosystèmes : cutané, oral et naso-pharyngé, intestinal, urogénital et pulmonaire. Nous allons nous pencher sur le microbiome pulmonaire, chez le sujet sain et le sujet atteint de pathologie pulmonaire.

En 2007, une étude de grande ampleur a été réalisée par le National Institute of Health pour séquencer et définir le microbiome humain. Différents sites ont ainsi été étudié : le site naso-pharyngé et buccal, le site cutané, le site uro-génital, et le microbiome intestinal. Ce dernier est le plus connu, il a été le premier à être étudié, et son rôle dans la réponse immunitaire est clairement établi de nos jours. Il est impliqué dans la survenue de différentes pathologies :

obésité, colites à *Clostridium difficile*, diabète et maladie inflammatoire du colon et de l'intestin.

Le grand oublié de cette étude d'envergure fut le poumon, et cela peut s'expliquer par l'ancrage d'une théorie ancienne selon laquelle le poumon sain était considéré comme un poumon stérile, sans présence de bactéries, virus ou champignons. Ce dogme a changé il y a quelques années, à la suite du séquençage du microbiome pulmonaire en 2010, dans le cadre d'une étude menée par Erb Downward. L'objectif de cette étude[91] est d'analyser le microbiome pulmonaire de fumeurs sains (sans symptômes) et de le comparer aux patients atteints de BPCO. Les auteurs ont réalisé un séquençage d'ADN à partir de deux types de prélèvements : le premier issu d'un lavage broncho-alvéolaire, et le second à partir de tissus directement issus de poumons en attente de transplantation. Les deux approches d'analyses (taxonomique et non taxonomique) ont révélé une hétérogénéité du bactériome (ensemble des bactéries) entre les fumeurs sains, et les patients atteints de BPCO légère. Les patients atteints de BPCO modérée à sévère avaient une diversité du microbiome très limitée, qui était également observée dans 28% des sujets sains. Cette étude souligne l'existence d'un noyau commun du microbiome pulmonaire, constitué de *Pseudomonas, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella, Streptococcis, Haemophilus, et Porphyromonas*. De plus, au sein d'un même poumon de patients atteints de BPCO avancée, les experts ont noté des différences micro-anatomiques significatives au sein du bactériome. Cette étude a d'une part affiné les espèces présentes dans le microbiome pulmonaire, et a consolidé les bases, dans lesquelles le microbiome pulmonaire jouerait un rôle non négligeable dans les maladies chroniques respiratoires.

Avant d'approfondir cette théorie, revenons sur le microbiome pulmonaire. Ce microbiome est constitué d'une plus faible densité bactérienne que le microbiome digestif, de 10^5 UFC (unité formant colonie) versus 10^{11} par gramme respectivement. Néanmoins, le microbiome pulmonaire reste constitué d'une diversité plus riche que celle du tractus intestinal. Le poumon représente un écosystème très dynamique, au carrefour du réservoir bucco-dentaire et de l'estomac, soumis à différents éléments : la concentration en dioxygène et dioxyde de carbone de l'air ambiant, la viscosité du mucus, la température, le pH, les nutriments, les traitements et les défenses de l'hôte. De plus, le poumon est soumis à différentes sorties : l'élimination mécanique broncho-ciliaire, mais aussi les défenses immunitaires de l'hôte. Avec ces différentes interactions, toutes les régions pulmonaires ne sont pas équivalentes en termes de richesse bactérienne. Dans ce sens, les voies aériennes supérieures sont plus riches

en bactéries que les voies aériennes inférieures[92]. Avec le séquençage ADN, les chercheurs ont ainsi pu réaliser une cartographie du microbiome pulmonaire. Nous notons une particularité : le poumon, siège de la respiration et des échanges gazeux, est principalement constitué de bactéries anaérobies, principalement de *Bacteroidetes* et de *Firmicutes*.

3.1.2 Symbiose versus Dysbiose

Comme tout micro-organisme, la relation avec son hôte est affaire d'équilibre et peut conduire à une symbiose, une association durable et réciproquement profitable entre les deux, ou à une dysbiose, responsable des maladies respiratoires (figure 24). Cette relation entre le microbiome et l'humain, harmonieuse ou non, commence dès la formation du fœtus, puis lors de l'accouchement, et sera stimulé tout au long de la vie de l'humain par l'environnement et son alimentation.

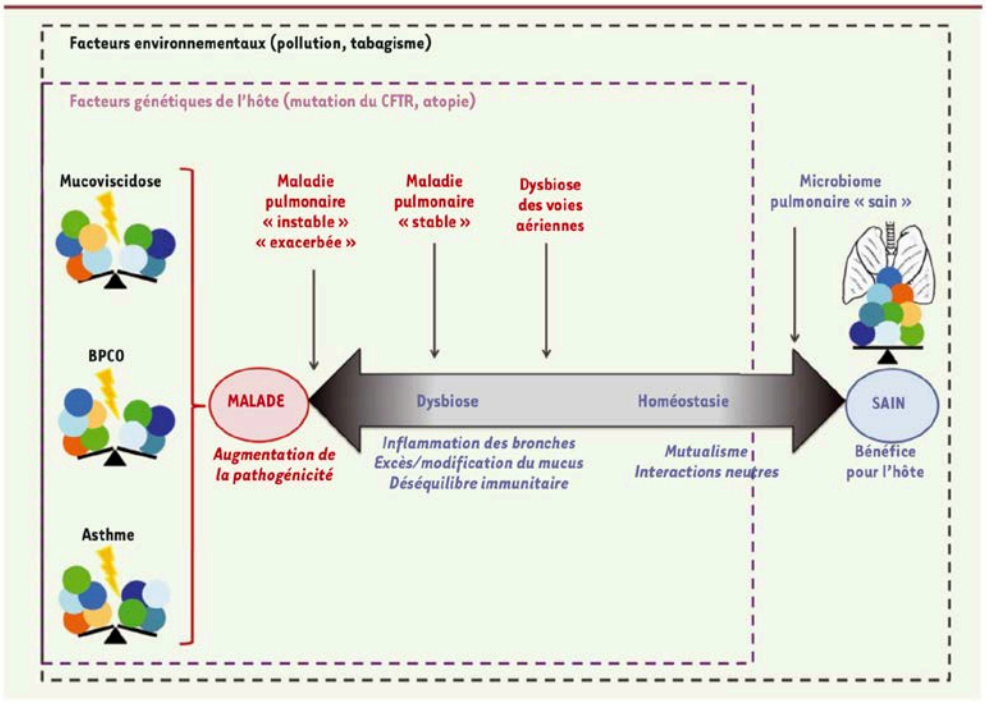


Figure 24 : Hypothèses du rôle du microbiome pulmonaire sur les pathologies respiratoires chroniques[93]

De façon physiologique, le microbiome pulmonaire participe au développement d'un poumon sain et résistant. Les prématurés ont un microbiome pulmonaire différent des bébés nés à terme, et contiennent ainsi moins de bactéries anaérobies, ce qui sera responsable du développement de certaine dysbiose pulmonaire à l'âge adulte. A la naissance, le nouveau-

né acquiert les particularités immunitaires de la mère, et plus particulièrement du microbiome vaginal si l'accouchement s'est fait par voie basse, ou le microbiome cutané si l'accouchement est réalisé par césarienne.

Comme pour le microbiome digestif, le microbiome pulmonaire peut offrir des bénéfices à l'humain. Plusieurs études ont soulevé le rôle du microbiome pulmonaire sur l'évolution clinique des patients, l'état de la fonction respiratoire, ou encore sur la réponse immunitaire. Il faut néanmoins ne pas oublier que le microbiome pulmonaire est complexe et très diversifié et qu'il existe une large variabilité interindividuelle. De nouvelles procédures d'échantillonnage et d'analyse devront être nécessaires pour le caractériser de façon plus précise.

Intéressons-nous au microbiome pulmonaire des patients BPCO. D'un point de vue physiologique, ces patients sont particulièrement sensibles de base, car la colonisation bactérienne constitue un facteur critique de dégradation de la maladie et de la survenue d'exacerbations[94]. La colonisation chronique et les infections induisent un cercle vicieux : la clairance muco-ciliaire est limitée, les défenses immunitaires de l'hôte sont affaiblies, et des lésions de l'épithélium bronchique apparaissent.

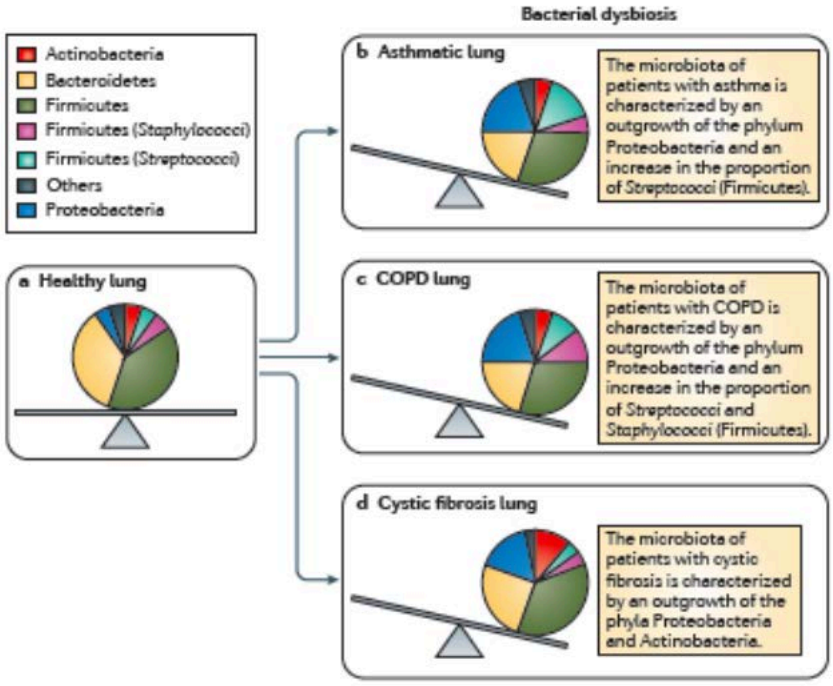


Figure 25 : La dysbiose pulmonaire[95]

Plusieurs scientifiques ont comparé le microbiome des patients sains à celui de patients atteints de BPCO. C'est le cas de Zakharkina et ses collaborateurs en 2013. Ainsi, certains genres sont communs dans les deux groupes : *Prevotella, Sphingomonas, Pseudomonas, Acinetobacter, Fusobacterium, Megasphaera, Veillonella, Staphylococcus et Streptococcus*[96]. Néanmoins, d'autres genres, tel que *Curvibacter, Neisseria, Corynebacterium,* étaient en nombre plus conséquent chez les patients BPCO. De plus, sur les neuf patients BPCO de l'étude, deux disposaient d'une diversité bactérienne plus faible que les autres. Le statut BPCO serait associé à une réduction de la diversité microbienne, ainsi qu'à une sur-expression d'espèces spécifiques (figure 25). Ainsi, la raréfaction de certaines bactéries engendre la prolifération d'autres espèces.

Parmi les patients BPCO, existe-t-il des divergences ? Et bien oui, les scientifiques notent une différence du microbiome, entre l'état stable et l'état instable, où le patient est soumis aux exacerbations de BPCO. Wang et son équipe ont réalisé une étude longitudinale prospective dans trois centres auprès de 281 patients : la « COPD MAP Study ». Le microbiome était similaire lors des deux états physiologiques, excepté une légère diminution de *Veillonella* lors des exacerbations[97]. De plus, ils ont souligné une distinction entre les exacerbations bactériennes et les exacerbations à éosinophiles. La dysbiose était associée à une augmentation de la sévérité de l'exacerbation, indiquée par différents paramètres : la baisse du VEMS, la baisse de la capacité vitale forcée et une augmentation du CAT score. Cette atteinte de la fonction respiratoire, en termes de VEMS et de CVF, était particulièrement présente chez les individus soumis à des exacerbations à éosinophiles. Les auteurs ont souligné la corrélation entre la dysbiose du microbiome pulmonaire, et la survenue des exacerbations.

3.1.3 Microbiome pulmonaire et médecine personnalisée

Avant de découvrir les bénéfices d'une prise en charge par le microbiome pulmonaire, regardons les progrès réalisés grâce au microbiome digestif. Ce dernier offre d'ores et déjà de nouvelles perspectives thérapeutiques. En effet, il serait impliqué dans certaines maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité. Une alimentation riche en graisse impacterait le microbiome, et les bactéries Gram négatif y seraient présentes en plus grande quantité. Plus étonnant encore, la Maladie de Crohn pourrait être traitée par greffe fécale : les selles d'un

sujet sain, renfermant un microbiome digestif équilibré, a montré son efficacité sur des patients en dysbiose, sujets à des diarrhées causées par *Clostridium difficil*e[98].

En outre, le microbiome digestif agirait sur la cancérogénèse. La présence de certains micro-organismes ou un état de dysbiose digestif, pourrait être à l'origine de certaines tumeurs[99]. Par exemple, la prédominance de l'espèce *fusobacterium* serait fortement corrélée au cancer colorectal. Ainsi en miroir, le microbiome digestif serait un allié thérapeutique pour certains cancers. Il permettrait d'agir en synergie avec certains anti-cancéreux : ainsi, le microbiome digestif favoriserait une meilleure perméabilité intestinale du médicament, notamment le cyclophosphamide, et lui permettrait d'agir directement au niveau des cellules tumorales[100].

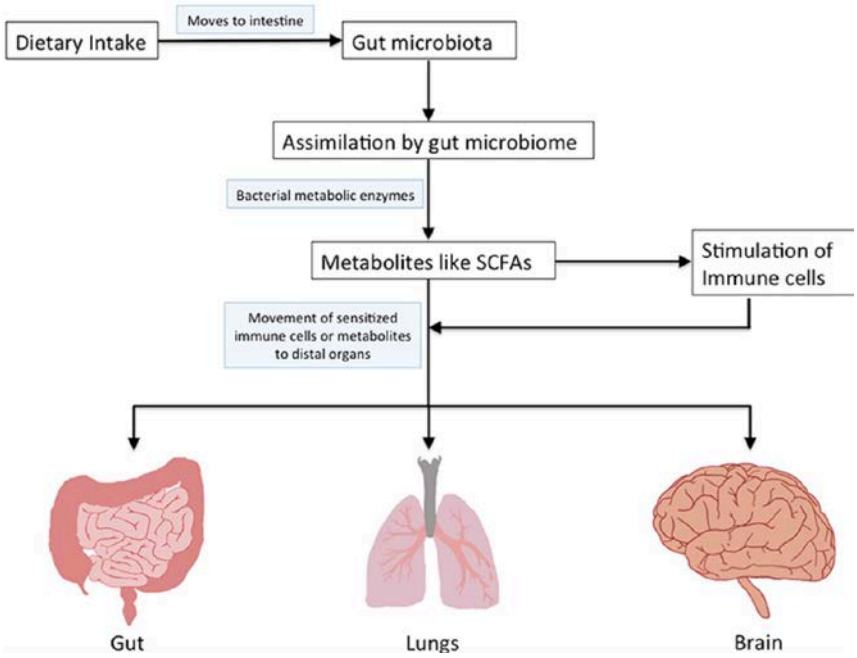


Figure 26 : Interaction entre le microbiote digestif et les autres organes [103]

Le microbiome pulmonaire peut bénéficier aisément des avantages du microbiome digestif (figure 26). En effet, les bactéries digestives peuvent traverser les épithéliums et aller stimuler les cellules immunitaires, qui rejoindront les poumons via la circulation lymphatique. De plus, les métabolites produits par leurs soins, comme les acides gras à chaine courte, iront stimuler l'arbre bronchique via la circulation sanguine. Plusieurs études ont souligné la relation entre ces deux microbiomes : la dysbiose du microbiome intestinal est associée à des troubles pulmonaires et à des infections respiratoires[101].

Ainsi, dans le cadre de la mucoviscidose, une étude a mis en évidence le rôle du microbiome digestif. L'instillation nasale de lactobacillus serait un moyen efficace pour protéger les patients des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa*[102]. Sur leurs modèles murins, les chercheurs ont démontré une diminution significative de la charge bactérienne en *Pyo*., mais également des polynucléaires neutrophiles et des chimiokines dans les lavages broncho alvéolaires.

Comment les patients peuvent-ils bénéficier du microbiome digestif, dont les effets sont incontestés ? Ces éléments du microbiome digestif peuvent être sous la forme de probiotiques ou de prébiotiques. Les probiotiques correspondent aux bactéries bénéfiques pour notre organisme. Selon l'OMS, un probiotique est « un micro-organisme vivant, qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ». Les prébiotiques eux, sont des éléments non digestibles, et sont le substrat des probiotiques : ils aident à leur croissance et stimulent leur activité. Certains laboratoires pharmaceutiques sont spécialisés dans les produits probiotiques, notamment PileJe®. Les conseils du pharmacien d'officine s'avèrent très utiles pour aider les patients souhaitant faire des cures pour de légers troubles digestifs, ou gagner en vitalité. Les probiotiques démontrent leur efficacité sur les troubles pulmonaires[103] : l'administration de *Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium lactis* et *Bifidobacterium breve,* stimule l'activité des cellules T-reg, qui diminuent la réponse allergique. L'administration *in vitro* de *Lactobacillus rhamnosus et Bifidobacterium breve* diminue l'expression des médiateurs pro-inflammatoire induit par le tabagisme.

En termes de perspectives thérapeutiques, comment pouvons-nous capitaliser sur le microbiome pulmonaire ? Tout d'abord, le microbiome pulmonaire pourrait servir d'aide au pronostic des patients BPCO. En 2019, les équipes de N.S. LEITAO se sont penchées sur le microbiome pulmonaire de 102 patients, hospitalisés pour exacerbations, et les ont suivis pendant un an[104]. Parmi les patients qui n'ont pas survécus jusqu'à la fin de l'étude, les experts ont remarqué une diversité α du microbiome pulmonaire plus faible (18,6%) versus les patients toujours en vie (81,4%). Les survivants disposaient davantage de *Veillonella*, à l'inverse, les patients étaient constitués en majorité de *Staphylococcus*. Dans l'étude, le hazard ratio pour la mortalité à 1 an, augmentait significativement avec la diversité α. Ainsi,

le profil du microbiome pulmonaire pourrait servir à identifier des sujets au pronostic de survie faible au moment de l'hospitalisation pour BPCO.

L'analyse du microbiome pulmonaire, constitue une avancée majeure pour les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques. Il est unique à chaque individu, et constitue l'empreinte de ses symptômes, mais aussi de l'efficacité ou non de ses traitements. Le déploiement de son analyse en routine, au travers du séquençage haut débit dans les hôpitaux français fera l'objet de nombreuses discussions, notamment en termes de coût (appareillage), et de formation des équipes médicales. Ainsi, nous pouvons espérer que les patients BPCO pourraient bénéficier d'un suivi plus personnalisé, avec le séquençage de crachat pulmonaire ou de lavage broncho alvéolaire. Nul doute que son utilité concernant le diagnostic et le suivi des pathologies sera largement rapporté d'ici les prochaines années. Le pharmacien d'officine aura un rôle clé pour conseiller les patients sur les probiotiques.

3.2 Intelligence artificielle & EFR connecté

La BPCO est sujette à un sous diagnostic important, mais cela pourrait évoluer de façon plus favorable grâce à de nouveaux outils, qui détecteront de façon plus précoce la maladie. Plusieurs travaux sont concluants dans le cadre du cancer du poumon et dans l'interprétation des EFR, examen de référence pour le diagnostic de la pathologie.

3.2.1 Définition de l'intelligence artificielle

L'intelligence artificielle correspond à une simulation des processus cognitifs humains, et qui sont réalisés par l'intermédiaire de machines, et plus particulièrement des systèmes informatiques. Ces machines auraient ainsi une forme d'intelligence réelle. L'encyclopédie britannique définit l'intelligence artificielle comme « l'abilité d'un ordinateur ou d'un robot contrôlé par ordinateur, doté d'intelligence, qui exécute des tâches et qui peut s'adapter à son environnement ».

Ce précepte, mis en lumière depuis les années 2000, existe en réalité depuis des décennies. Beaucoup d'experts associent l'intelligence artificielle à Alan Turing, célèbre britannique connu pour le décryptage de messages codés pendant la deuxième guerre mondiale. Néanmoins, son origine reviendrait à trois scientifiques américains dans les années

1940[105] : Warren McCulloch et Walter Pitts, deux neurologues qui étudient le connexionnisme (étude du fonctionnement du cerveau humain), et le neuropsychologue Donald Hebb, qui analyse le cognitivisme (étude de la capacité d'apprentissage par les neurones). Le terme d'intelligence artificielle aurait été employé pour la première fois en 1956, par John McCarthy et Marvin Misky, dont le projet était basé en partie sur les travaux de McCulloch, Pitts et Hebb : associer l'étude du cerveau à celle des machines. Ce sont eux les fondateurs du laboratoire d'intelligence artificielle du Massachussetts Institute of Technology (MIT).

3.2.2 Contexte mondial et français

L'intelligence artificielle voit un regain d'intérêt et une course dans son investissement depuis l'explosion d'Internet dans les années 2000. Nous utilisons quotidiennement des technologies issues de l'intelligence artificielle, sans forcément nous en rendre compte : les moteurs de recherche internet notamment celui de Google®, la reconnaissance faciale des photos stockées dans notre profil Facebook®, ou encore la reconnaissance vocale intégrée dans nos smartphones ou objets connectés.

La France reste à la traine en termes d'exploitation et de financement, comparé aux Etats-Unis, berceau de l'IA, et de la Chine qui investit près de 150 milliards de dollars. En 2018, le président de la République française Emmanuel Macron, a ainsi lancé un plan dédié d'ici la fin du quinquennat pour investir davantage, financièrement et humainement, dans cette innovation, tout en lui apportant un cadre éthique. Il souhaite ainsi « constituer un hub de recherche au meilleur niveau mondial en IA ». Pour atteindre cet objectif, il faudra convaincre et rassurer les parties prenantes sur cette nouvelle technologie : les citoyens français qui confieront leurs données, les acteurs privés qui les utiliseront et les chercheurs qui seront à l'origine des concepts d'utilisation[106].

3.2.3 Domaines d'application

L'intelligence artificielle est en train de totalement bouleverser les modèles de fonctionnement des entreprises, et cela dans tous les domaines. Certains emplois seront supprimés, d'autres devront s'adapter. Cette transformation devra se faire pas à pas, à la fois pour les employés mais aussi pour les clients. La démocratisation de cette innovation la rend

utilisable par toutes les entreprises. Ainsi, le domaine d'application de l'intelligence artificielle est très large.

Sur les lignes de production, l'intelligence artificielle permet d'améliorer les rendements : les machines vont plus vite que les hommes et sont plus fiables. L'IA permet de libérer les employés à travailler sur des tâches répétitives au profit de tâches plus complexes. Au niveau commercial, les algorithmes permettent de cibler les prospects les plus pertinents, et le service client peut s'offrir les services d'un chatbot.

L'industrie automobile propose désormais des voitures équipées de capteurs qui détectent l'endormissement des conducteurs. Les voitures autonomes sont également en cours de développement et envahiront nos chaussées d'ici quelques années. Tesla®, Uber® et Waymo® (filiale de Google®) sont les acteurs les plus présents sur le marché, planchent dessus, mais malheureusement quelques drames sont survenus : un véhicule test Uber® a renversé un piéton, et un client de Tesla est décédé dans sa voiture autonome[107]. Malgré cela, elles affinent leurs tests et proposeront leurs produits très prochainement. Outre les voitures, ce sont les services de transport à plusieurs, comme les taxis ou navettes, mais aussi les services de livraison qui sont également envisagés avec le prisme de l'intelligence artificielle.

Le secteur bancaire ne va pas y échapper. Outre l'utilisation de chatbot auprès de leurs clients pour leur répondre à toute heure, les employés pourront être aidés dans leurs tâches quotidiennes. Par exemple, les conseillers bancaires du Crédit Mutuel® sont assistés d'IA pour trier leurs courriers électroniques, préparer des réponses à leurs clients, et fournir des réponses plus rapides et plus personnalisées sur leurs produits[108]. Le temps dégagé permettra aux conseillers de s'occuper pleinement de leurs clients et de valoriser leur positionnement d'experts. La relation client se retrouve renforcée et améliorée avec cette approche.

Dans le rapport rédigé par Cédric Villani, mathématicien, sur l'intelligence artificielle, il précise que « la révolution provoquée par le développement des usages et services numériques tend à occulter leur réalité industrielle et leurs impacts environnementaux »[109]. Car cette intelligence artificielle a besoin d'énergie pour fonctionner, et ces besoins pourront dépasser les ressources si nous la consommons à

outrance. La bonne nouvelle, c'est que l'IA peut participer à la transition écologique et énergétique. Avec ses capteurs, elle pourra analyser plus en profondeur la diversité et participer à sa protection, modéliser l'impact de l'Homme sur l'environnement, proposer des optimisations concernant l'utilisation de nos ressources, et tout ceci, en systématisant le recyclage de l'énergie produite pour la faire fonctionner.

L'intelligence artificielle c'est aussi un atout considérable en termes de défense militaire. Les outils actuels permettent de générer et de stocker un nombre important de données (un Rafale® produit plusieurs téraoctets de données par heure de vol) et l'IA pourra ainsi contribuer aux tactiques de demain. Les algorithmes permettent d'analyser les situations, de préparer les soldats par de la simulation, de fournir des données de renseignement et sur le repérage de cible (ennemies ou amies) de façon plus rapide et pertinente. A côté de ces outils d'analyse de l'environnement, des robots tueurs retrouvés dans la science-fiction telle que Terminator pourront être désormais une réalité. Ils sont dénommés « Systèmes d'Armes Létales Autonomes » (SALA), et sont pilotés par l'IA. La manipulation de ces robots se fait encore avec la présence d'un humain, mais bientôt, les armes pourront s'en passer. La lenteur dans la prise de décision en serait le moteur. Ces robots pourront servir de renfort en cas d'attaque, ou même de rapatriement de soldats blessés ou tués. Mais un tel pouvoir confié à ses machines soulève de colossaux enjeux éthiques que les grandes puissances sont tout juste à même de percevoir. L'intelligence artificielle offre de nouvelles perspectives dans tous les domaines, mais ce n'est que la face émergée de l'iceberg à côté des menaces potentielles qu'elle soulève.

3.2.4 IA & santé

Enfin, un autre domaine touché par cette révolution et qui est à l'origine de l'IA : celui de la médecine. L'IA se trouve supérieure à l'humain en termes de perception, et les activités de diagnostic sont les plus performantes et les plus fiables, combinées à cette technologie. Ainsi, elle permet dès aujourd'hui le diagnostic automatisé de tumeurs cérébrales ou cutanées et la détection de la rétinopathie diabétique[110]. Cette activité de diagnostic est renforcée par le « deep learning » : ce sont des algorithmes d'apprentissage profond, où l'ordinateur apprend de lui même. En imagerie, cela se traduit par une analyse de plusieurs milliers d'images. Ainsi, les mélanomes sont mieux diagnostiqués par l'IA, après analyse de près de 50 000 images, pour ensuite identifier de façon précise le cas pathologique. Un projet européen, Desiree, a vu le jour en se basant sur les technologies de l'IA, pour aider les

médecins dans le traitement et le suivi des patientes atteintes de cancer du sein[111]. Les équipes de l'APHP et de l'INSERM l'utilisent actuellement. La plateforme DESIREE correspond à un algorithme renfermant les dernières recommandations de prise en charge et est alimentée par les expériences d'autres cas cliniques résolus. Ainsi, les cliniciens disposent d'une « bibliothèque de cas » sur laquelle ils peuvent se baser pour leurs patientes.

Outre l'aide à la décision, avec ses performances diagnostiques, l'IA offre un nouveau souffle au niveau de la médecine prédictive, sur la prédiction d'une pathologie et son évolution, mais aussi au niveau de la robotique, avec des actes chirurgicaux de plus en plus précis et même pilotés à distance. Les robots chirurgicaux ont la vocation de réaliser des actes moins invasifs, mais aussi d'effectuer des opérations très complexes, voire même qui n'ont pas été réalisées par l'homme. Le plus connu est le robot américain Da Vinci® (figure 27) créé par la startup Intuitive Surgical, qui a réalisé depuis 20 ans près de 5 millions d'opérations[112]. La France représente le troisième utilisateur mondial, avec 125 robots. En revanche, ce robot est particulièrement onéreux (de 750 000 euros à plus d'1 millions d'euros), ce qui explique un déploiement national peu couvert. Néanmoins, le directeur général France espère que le suivi des patients après leur opération avec le robot, soulignera les économies réalisées pour le système de santé, notamment sur la durée des hospitalisations.



Figure 27 : Robot chirurgical Da Vinci
[Source : http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/interet-de-la-robotique-chirurgicale-da-vinci-en-pediatrie/, consultée le 14/07/2019]

De nombreuses disciplines médicales sont sujettes à être accompagnées par l'IA : l'urologie, la cardiologie, l'oncologie, la dermatologie. Commençons par la dermatologie.

L'intelligence artificielle a été employée dans le cadre d'une étude sur le mélanome et sa performance a été comparée à l'analyse de 21 experts dermatologues[113]. L'équipe a entrainé l'IA en lui fournissant près de 130 000 images de lésions dermatologiques. En termes de résultat, l'IA s'est révélée aussi performante que les dermatologues concernant la classification des cancers dermatologiques, basée sur le diagnostic visuel des lésions.

Fin 2017, l'intelligence artificielle a été étudiée cette fois-ci dans le cadre de la rétinopathie diabétique. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance d'un système d'apprentissage profond (type d'IA) sur la détection de la rétinopathie diabétique, le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de patients diabétiques[114]. Tout comme l'étude plus haute concernant le mélanome, le système d'apprentissage profond a été soumis à de nombreuses images (près de 500 000). Ce système a révélé une forte sensibilité ainsi qu'une haute spécificité pour l'identification de ces pathologies. D'autres études devront être menées pour étudier le déploiement de cette intelligence artificielle dans le système de soins, et son utilité pour améliorer les résultats de la vue des patients.

3.2.5 Lecture des EFR : le robot versus l'humain ?

C'est également le cas de la pneumologie. L'intelligence artificielle se trouve plus performante que les pneumologues concernant l'interprétation des EFR (explorations fonctionnelles respiratoires), l'analyse des symptômes et des constantes biologiques. C'est lors du dernier congrès européen en pneumologie que les avancées en termes de lecture de ces examens, ont été annoncées.

Marko TOPALOVIC et son équipe ont voulu explorer la précision et la variabilité d'interprétation des EFR entre les pneumologues et l'intelligence artificielle sur 1500 cas cliniques[115]. Il faut préciser que le diagnostic final d'une pathologie respiratoire, ne se résume pas uniquement en la lecture de l'EFR du patient, mais tient également compte d'autres éléments comme l'histoire personnelle du patient, les symptômes, les résultats d'autres examens tels que la numération de la formule sanguine (NFS), l'imagerie, les biopsies etc… Les auteurs ont voulu analyser la valeur ajoutée d'une telle technologie dans la lecture et l'interprétation de cas cliniques dans leur quotidien. L'EFR est un examen standardisé et international, il peut donc parfaitement s'intégrer dans les algorithmes de l'intelligence artificielle. Cette étude multicentrique non interventionnelle s'est penchée sur

120 pneumologues provenant de 16 hôpitaux, issus de 5 pays européens. Chaque pneumologue a évalué 50 cas de patients attribués aléatoirement, d'août 2015 à décembre 2017. Tous les pneumologues ont analysé leurs cas en suivant le protocole suivant : tout d'abord, statuer sur le type de la pathologie (obstructive, restrictive, mixte ou normale) ; puis choisir parmi les 9 pathologies diagnostiquées (asthme, BPCO, autres pathologies obstructives, pathologie pulmonaire interstitielle, pathologie pulmonaire vasculaire, pathologie neuromusculaire, déformation du thorax, pas de pathologies, autres pathologies) ; enfin, préciser le niveau de confiance concernant leur diagnostic (du plus bas « absolument pas sûr », au plus haut « absolument sûr »). Les dossiers relatifs à ces 6000 cas de patients ont ensuite été analysés par un logiciel d'intelligence artificielle. Ce sont exactement les mêmes données analysées par les pneumologues qui ont été fournies au logiciel d'IA. En termes de résultats, cette étude révèle que les pneumologues ont identifié le type de pathologies avec une exactitude de 74,4%, et la maladie diagnostiquée avec une précision de 44,6% (figure 28). Ni l'âge des pneumologues, ni leur expérience ne semble impacter sur la justesse de leur interprétation. De plus, aucune différence significative n'a été observée selon le lieu d'exercice des pneumologues (centres universitaires ou non). En parallèle, l'intelligence artificielle analyse parfaitement le type de pathologies respiratoires, avec une précision de 100% comparée aux guidelines. Concernant l'évaluation diagnostique, l'IA est à 82% d'exactitude, ce qui est bien supérieur aux pneumologues dans l'évaluation de ces deux critères, et ceci avec une réponse beaucoup plus rapide (0,2 secondes).

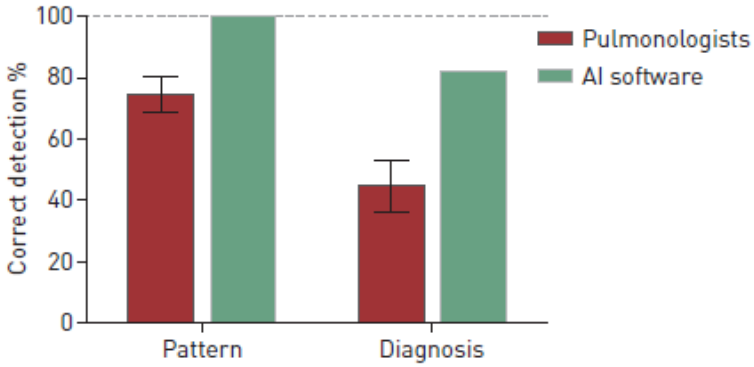


Figure 28 : Comparaison de l'analyse du type de pathologie et du diagnostic de la pathologie par les pneumologues versus l'IA [115]

Selon l'étude, l'intelligence artificielle se trouve particulièrement sensible pour reconnaître la BPCO, les pathologies neuromusculaires, les pathologies respiratoires interstitielles et les sujets sains. Cette étude souligne que les pneumologues ne peuvent pas capter tous les détails

lors de la lecture de les EFR, c'est pourquoi l'IA a toute sa place. Comme dans les autres domaines cités précédemment, cette technologie ne remplace pas l'homme, et dans notre cas le pneumologue, mais l'assiste et l'aide à être plus performant. Il ne faut pas oublier que la valeur ajoutée sera perçue *in fine* par le patient, qui sera ainsi mieux traité.

Cette étude pose les fondations d'une nouvelle approche de la médecine, où la technologie de l'intelligence artificielle est dédiée au pneumologue. Cette technologie sera de plus en plus courante dans le domaine médical, et les professionnels de santé devront adapter leur pratique. La BPCO étant sujette à un fort sous diagnostic, si les pneumologues s'équipent ces prochaines années avec des spiromètres connectés à des solutions de ce genre, la maladie sera détectée tout de suite et le patient sera pris en charge à temps. Reste à savoir le coût d'un tel investissement, mais les bénéfices n'en seront que décuplés pour les patients.

3.2.6 Limites

De l'autre côté de l'Atlantique, treize solutions utilisant l'IA dans la santé sont commercialisées suite à l'accord de la FDA, mais seulement une seule a fait l'objet d'une étude clinique rigoureuse[116]. Aux Etats-Unis, un tiers des interventions chirurgicales se feront avec des robots d'ici 2021 selon le Figaro. Dans le déploiement de l'IA, il ne faut pas confondre vitesse et précipitation, sous risque de fournir des solutions dangereuses auprès des patients. L'ANSM et l'EMA préfèrent prendre plus de temps pour évaluer les solutions technologiques afin d'exposer les patients à des outils fiables.
Outre la question de la légitimité de l'outil face à l'homme, se pose la question de la protection des données personnelles des patients. Cette technologie sera le cœur de milliards de données de patients, constituant une véritable de Pandore : afin de garantir leur protection, elle devra être suffisamment sécurisée, et ne pas tomber entre les mauvaises mains.

A plus long terme, ces deux nouvelles approches thérapeutiques feront partie intégrante du parcours de soin du patient BPCO. Le séquençage de son microbiome pulmonaire et/ou digestif aiguillera les experts sur sa prise en charge, de façon unique et personnalisée. Les EFR connectés à des solutions d'intelligence artificielle seront monnaie courante et limiteront la dégradation des patients atteints de BPCO, car diagnostiqués et pris en charge de façon plus précoce.

4. Des territoires inconnus à explorer

Avant de conclure, voici quelques propositions qui découlent des recherches réalisées pour cette thèse, qui n'ont pas encore été exploitées et réalisées, pour améliorer la prise en charge des patients atteints de BPCO.

- Réaliser une campagne de sensibilisation de grande ampleur

La BPCO n'a à ce jour, pas encore connue de campagne de sensibilisation auprès du grand public. Comme le suggèrent les auteurs du livre blanc, il est nécessaire de réaliser ce projet en réunissant les sociétés savantes, les autorités nationales et les laboratoires pharmaceutiques pour unir leurs voix. Tous ensemble, les fonds réunis seront suffisants pour impacter au maximum la population française. Tous les canaux doivent être envisagés : affichage dans les transports en commun (métro, bus, abris-bus), diffusion de spot à la télévision, insertion dans la presse.

- Médiatiser davantage la journée mondiale de la BPCO

La BPCO impacte mondialement des millions de patients, et cette journée mondiale passe inaperçue. Dans le même esprit que les journées du Sidaction ou du Téléthon, la journée mondiale de la BPCO pourrait faire l'objet d'une émission télévisée avec des reportages, des témoignages de patients et d'aidants, des informations par des professionnels de santé et institutions. Autre format envisageable : un concert ou plusieurs (festival) dont les fonds seraient reversés à la recherche, comme le festival Solidays qui soutient la lutte contre le SIDA.

- Lancer le Tour du Souffle

Le Tour de France est un rendez-vous annuel incontournable, réunissant petits et grands. Cet évènement pourrait être l'occasion de dépister gratuitement la BPCO partout en France, au travers d'un camion qui réalise des mesures spirométriques auprès des patients. Les passionnés du vélo pourront profiter de l'évènement et à la fois, profiter de la présence du camion pour mesurer leur souffle. Ce camion pourrait être à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques et/ou des sociétés savantes.

- Recruter un ambassadeur de la pathologie

Certaines pathologies ont été révélées au grand public par l'intermédiaire d'une personne célèbre. C'est le cas par exemple de Grégory Lemarchal pour la mucoviscidose, de Steve Jobs pour le cancer du pancréas, du mannequin américain Winnie Harlow pour le vitiligo. Disposer d'un ambassadeur de la BPCO permettrait aux patients de mieux s'identifier, de se soutenir plus soutenus, et moins à l'écart de la société.

- Communiquer sur les mesures de prévention dès l'enfance

La BPCO est considérée comme une maladie de l'adulte, mais sa sensibilisation dès le plus jeune âge n'en demeure pas moins indispensable. Comme pour l'obésité et les risques du tabac, les mesures de prévention de la BPCO devrait être présentée dans les collèges et lycées, mais aussi l'école primaire.

- Concevoir des outils inhalateurs innovants

Enfin, une autre solution peut être envisagée à plus long terme. Les laboratoires pharmaceutiques proposeront des inhalateurs encore plus performants, et spécifique de chaque patient. Cet inhalateur tout en un, serait relié au smartphone du patient, et de son médecin généraliste et pneumologue. L'application associée comporterait :

- Un rappel de la prise de son traitement,
- L'analyse de la pollution intérieure et extérieure,
- Une fonction « EFR » qui enverrait les résultats directement aux médecins,
- Mais également l'analyse de chaque inhalation de dose (vérification de la présence de poudre restante dans l'inhalateur, propreté de l'embout buccal, alerte si le conduit d'inhalation est obstrué etc.…).

Avant d'en faire bénéficier le plus grand nombre, cet inhalateur sera bien entendu accessible d'un point de vue économique pour le patient, ou serait remboursé par l'Assurance Maladie.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Aude QUELET

TITRE : COMMENT AMELIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE BPCO EN FRANCE : ETAT DES LIEUX EN 2019 ET PERSPECTIVES DE DEMAIN

CONCLUSION :

Notre ambition était de faire une revue de la prise en charge actuelle du patient atteint de BPCO, et de se projeter sur les nouveaux moyens à la disposition des patients et des professionnels de santé.

La BPCO est une maladie incurable, difficile à stabiliser. En effet, elle fait l'objet d'une multitude de traitements, intégrés dans des dispositifs d'inhalation tous plus variés les uns que les autres. De plus, de nombreux acteurs interviennent tout au long du parcours de soin du patient BPCO, ce qui complexifie le suivi optimal.

En 2017, plusieurs experts pneumologues associés à des sociétés savantes poussent une sonnette d'alarme, afin de faire reconnaître la BPCO comme une priorité de santé publique. Ils rédigent entre autres le livre blanc de la BPCO, posant les fondements d'une nouvelle ère de prise en charge et multiplient les actions pour sensibiliser le grand public et le corps médical. De plus, la révolution digitale que nous vivons actuellement, s'accompagne de solutions plus perfectionnées, qui amélioreront l'état de santé des patients BPCO. Ces avancées générales d'une part, et ces solutions digitales d'autre part, interviennent sur plusieurs éléments : le diagnostic, la prise en charge médicamenteuse et le parcours de soin du patient BPCO.

Tout d'abord, le sous diagnostic dont fait aujourd'hui l'objet la BPCO sera levé par la lecture d'EFR couplée à des logiciels d'intelligence artificielle. Ces logiciels ne se substitueront aucunement au pneumologue, mais sera une aide complémentaire, lui permettant de se dédier pleinement à l'accompagnement et au soutien de ses patients.

Concernant la prise en charge médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient concernant les techniques d'inhalation par le pharmacien à l'officine ou à l'hôpital, reste

incontournable et doit être strictement maintenue. De plus, nous avons sur le marché des molécules performantes, mais dans des inhalateurs complexes, qui se retrouvent souvent, mal manipulés par les patients. Les inhalateurs connectés sont une belle alternative pour améliorer l'observance des patients. En outre, de nouveaux marqueurs révélant l'évolution de la maladie apparaissent : l'éosinophilie et le microbiome pulmonaire à partir de prélèvements, seront des alliés de taille pour adapter de façon personnalisée le traitement des patients.

Enfin, la simplification du parcours de soin du patient BPCO se dessine. La plateforme COLIBRI permet de recueillir l'ensemble des cas nationaux pour mieux appréhender la prise en charge. Après une hospitalisation, le PRADO BPCO démontre son intérêt et doit être proposé aux plus grand nombre. La révolution digitale bouleverse les modes de communication entre les professionnels de santé et les patients : plusieurs solutions de la télémédecine permettent ainsi de limiter l'impact de la désertification médicale, et de prendre en charge le patient atteint de BPCO plus rapidement, avant l'apparition d'une nouvelle exacerbation par exemple. Les professionnels de santé doivent saisir les opportunités qu'offre cette digitalisation et les maitriser pour améliorer leur pratique et mieux prendre en charge leurs patients.

Ces avancées sont porteuses d'espoir pour ces prochaines années, et inverser coûte que coûte les prévisions alarmistes de l'OMS, plaçant la BPCO comme troisième cause de mortalité mondiale en 2030. Nous avons onze années pour relever ce challenge.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 6/09/19

LE DOYEN

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

BIBLIOGRAPHIE

[1] GOLD, Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2018.

[2] Association BPCO, Qu'est ce que la BPCO ?, Assoc. BPCO. (2019). https://bpco-asso.com/bpco-2/quest-ce-que-la-bpco/; (accessed February 16, 2019).

[3] Collège des Enseignants de Pneumologie, Item 205 des ECN : BPCO, (2018).

[4] Bertrand Selleron, Mesurer l'essouflement en 4 dimensions, Kinesither. Sci. (2014). https://www.ks-mag.com/article/778-mesurer-l-essoufflement-en-4-dimensions.

[5] INSERM, BPCO - Une toux chronique et un essoufflement à ne pas négliger, (2019). https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco (accessed February 16, 2019).

[6] DIDIER Alain, ESCAMILLA Roger, BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO), (2008) 24.

[7] F. Chabot, Quelles sont les définitions d'une exacerbation et d'une décompensation de BPCO ?, Rev. Mal. Respir. 34 (2017) 327–330. doi:10.1016/j.rmr.2017.03.002.

[8] Jadwiga A. WEDZICHA et al., Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease, BioMed Cent. Med. (2013) 181.

[9] Andreas PIECYK, Les aspects actuels de la BPCO, Gaz. Médicale. (2014).

[10] MS. SHAWON et al., Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease, Sleep Med. Rev. (2017) 58–68.

[11] JM MARIN et al., Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea : the overlap syndrome, Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2010) 325–331.

[12] L.LAFOREST et al., Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality : a population-based cohort study, Respir. Med. 117 (2016) 33–39.

[13] G. BRINCHAULT et al., Les comorbidités dans la BPCO, Rev. Pneumol. Clin. (2015) 342–349.

[14] Association BPCO, Pourquoi mesurer son souffle, (n.d.). https://bpco-asso.com/bpco-2/pourquoi-mesurer-son-souffle/.

[15] HAS, Guide du parcours de soin - BPCO, 2014.

[16] S. FEUILLET, De l'inflammation des petites voies aériennes à la dyspnée d'effort dans la bronchopneumopathie chronique obstructive, Rev. Mal. Respir. (2008) 25–28.

[17] Ministère de la Santé et des Solidarités, Programme d'actions en faveur de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) 2005-2010, 2005.

[18] INSEE, Causes de décès selon le sexe, (2019). https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258#tableau-figure1.

[19] JB. SORIANO et al., Global, regional and national deaths, prevalence, disability-adjusted life yeras, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, Lancet Respir. Med. 5 (2017) 691–706.

[20] Organisation Mondiale de la Santé, La BPCO, Site Internet Organ. Mond. Santé. (n.d.). https://www.who.int/respiratory/copd/fr/ (accessed March 23, 2019).

[21] Delphine CHAYET, En deux ans, 1.6 million de fumeurs en moins en France, Le Figaro. (n.d.). http://sante.lefigaro.fr/article/recul-historique-du-tabagisme-depuis-deux-ans-en-france/.

[22] J. VESTBO et al., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE), Eur. Respir. J. (2008) 869–873.

[23] Organisation Mondiale de la Santé, Prise en charge de la BPCO, (n.d.). https://www.who.int/respiratory/copd/management/fr/ (accessed March 23, 2019).

[24] G.P.O. RAHERISON C., Epidemiology of COPD, Eur. Respir. Rev. 18 (2009) 213–221.

[25] C. Fletcher et al., The natural history of chronic airflow obstruction, Br. Med. J. (1977) 1645–1648.
[26] JEBRAK G., 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. 27 (2010) 11–18.
[27] F. PILLARD, Bénéfices de l'activité physique chez le patient atteint de BPCO, Rev. Mal. Respir. 6 (2014) 230–232.
[28] Association BPCO, Réhabilitation respiratoire, Site Internet Assoc. BPCO. (n.d.). https://bpco-asso.com/bpco-2/rehabilitation-respiratoire/ (accessed March 23, 2019).
[29] Association BPCO, La réhabilitation respiratoire en 6 questions, (n.d.). https://bpco-asso.com/la-rehabilitation-respiratoire-en-6-questions/ (accessed March 23, 2019).
[30] GOLD, Guide de poche pour le diagnostic, le traitement et la prévention de la BPCO, 2017.
[31] F.C. M. ZYSMAN et al., Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals form the Société de Pneumologie de Langue Française, Rev. Mal. Respir. 33 (2016) 911–936.
[32] SPLF, Traitement pharmacologique de la BPCO, Rev. Mal. Respir. 27 (2010) 19–35.
[33] Base de données publique des médicaments, Notice Spiriva Respimat 2,5 µg/dose, solution à inhaler, (2018). http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62828920&typedoc=N (accessed February 28, 2019).
[34] FORMeDOC, Test d'inhalation avec le Breezhaler®, (2018). http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/bon_usage/questionnaires_inhalation/Breezhaler.pdf (accessed February 28, 2019).
[35] La revue Pharma.fr, BPCO : des nouvelles thérapeutiques pour améliorer l'observance, (2018). https://www.revuepharma.fr/2018/11/bpco-des-nouvelles-therapeutiques-pour-ameliorer-lobservance/ (accessed February 28, 2019).
[36] Lung Foundation Austria, HandiHaler, (n.d.). https://lungfoundation.com.au/wp-content/uploads/2018/09/Factsheet-HandiHaler-inhaler-devicer-technique-Sep2018.pdf.
[37] Ministère des solidarités et de la Santé, Résumé des caractéristiques du produit Formodual Nexthaler 100µg/6µg par inhalation, Base Données Médicam. (n.d.). http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63389629&typedoc=N.
[38] M. MOLIMARD, Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling : real-life assesment of 2935 patients, Eur. Respir. J. 49 (2017).
[39] HAS, Points critiques du parcours de soin du patient atteint de BPCO, n.d.
[40] HAS, Comment prévenir les ré-hospitalisations après une exacerbation chez les patients ayant une BPCO, 2014.
[41] A.B. SPLF, FFAIR et al., Livre Blanc de la BPCO : Faire de la BPCO une urgence de santé publique pour le quinquennat, 2018.
[42] Assurance Maladie, PRADO, le service d'accompagnement à domicile après hospitalisation, (2016).
[43] Assurance Maladie, Fiche MEMO PRADO BPCO - Accompagnement par le pharmacien, (2014).
[44] AMELI, PRADO, le service de retour à domicile, (2018). https://www.ameli.fr/infirmier/exercice-liberal/service-patient/prado.
[45] AMELI, Un nouvel accord conventionnel entre l'Assurance Maladie et les masseurs kinésithérapeutes, (2017). https://www.ameli.fr/masseur-kinesitherapeute/actualites/un-nouvel-accord-conventionnel-entre-lassurance-maladie-et-les-masseurs-kinesitherapeutes.
[46] HAS, Auto-questionnaire dépistage BPCO, (2014).
[47] M. FATHIMA et al., Community pharmacy-based case finding for COPD in urban and rural settings is feasible and effective, Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. (2017) 2753–2761.
[48] IRDES, Action de santé libérale en équipe (Asalée) : un espace de transformation des pratiques en soins primaires, Quest. Déconomie Santé. (2018).
[49] IRDES, Impact de l'expérimentation de coopération entre médecin généraliste et infimière Asalée sur l'activité des médecins, 2019. https://www.irdes.fr/recherche/documents-de-

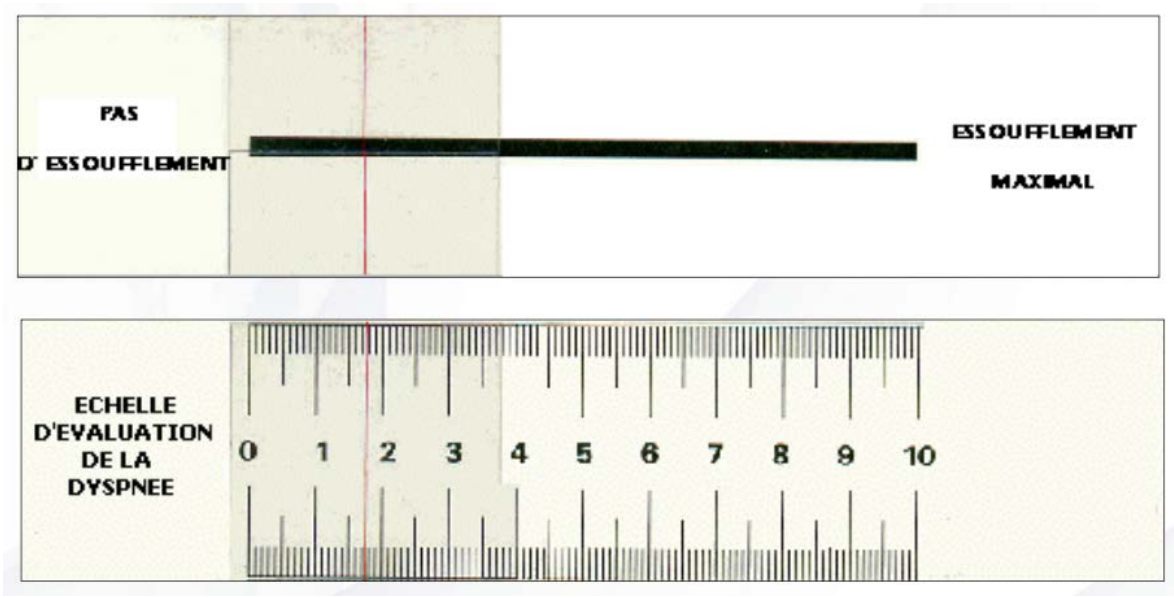
travail/077-impact-de-l-experimentation-de-cooperation-entre-medecin-generaliste-et-infirmiere-asalee-sur-l-activite-des-medecins.pdf.
[50] Site internet COLIBRI, (n.d.). https://www.colibri-pneumo.fr/.
[51] N. ROCHE et al., Trends over time in COPD treatment choices by respiratory physicians : an analysis from the COLIBRI-COPD French cohort, Respir. Med. (2019) 8–14.
[52] Boehringer Ingelheim, Gestion de la BPCO au quotidien : Boehringer Inhelheim organise un Facebook live pour informer et répondre aux interrogations des patients et leur entourage, (2018). https://www.boehringer-ingelheim.fr/communiqu%C3%A9s-de-presse/gestion-de-la-bpco-au-quotidien-boehringer-ingelheim-organise-un-facebook-live.
[53] Assurance Maladie, 5 millions de personnes ont ouvert leur DMP, (2019). https://www.ameli.fr/assure/actualites/5-millions-de-personnes-ont-ouvert-leur-dmp (accessed May 18, 2019).
[54] HAS, Programmes d'éducation thérapeutique du patient : la HAS publie un guide pour l'auto-évaluation annuelle, (2012). https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1239136/fr/programmes-d-education-therapeutique-du-patient-la-has-publie-un-guide-pour-l-auto-evaluation-annuelle (accessed May 18, 2019).
[55] Ordre National des Pharmaciens, L'éducation thérapeutique, (2018). http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique (accessed May 18, 2019).
[56] Jacques CITEE et al., Perceptions, attentes et attitudes des pharmaciens d'officine du Val de Marne et Seine et Marne concernant les patients atteints de BPCO, (2013).
[57] Collège Universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) de Lille, Les cellules sanguines, (2014). http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/index.html (accessed May 22, 2019).
[58] R.L. F.SCHLEICH, Les éosinophiles dans l'asthme : une cible thérapeutique ?, Lett. Pneumol. XVII (2014) 202–204.
[59] L. JAYARAM et al., Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts : effect on exacerbations, Eur. Respir. J. 27 (2006) 483–494.
[60] HAS, Quelle place pour Cinqaero et Nucala dans le traitement de l'asthme sévère ?, (2017). https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2804050/fr/quelle-place-pour-cinqaero-et-nucala-dans-le-traitement-de-l-asthme-severe (accessed May 23, 2019).
[61] VIDAL, Nucala 100mg poudre pour solution injectable, (2019). https://www.vidal.fr/Medicament/nucala-166496-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm (accessed May 23, 2019).
[62] VIDAL, Cinqaero 10mg/mL solution à diluer pour perfusion, (2019). https://www.vidal.fr/Medicament/cinqaero-173024-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm (accessed May 23, 2019).
[63] T. LAPERRE et al., The GLUCOLD Study Group : bronchial mucosa eosinophil counts in COPD are not associated with features of asthma, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 169 (2004).
[64] H. WATZ et al., Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids : a post-hoc analysis of the WISDOM trial, Lancet Respir. Med. (2016) 390–398.
[65] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Pocket Guide to COPD diagnosis, management and prevention, 2019.
[66] Futura Tech, Internet des objets, (n.d.). https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/internet-internet-objets-15158/ (accessed May 15, 2019).
[67] Ministère de l'économie, des finances, de l'action et des comptes publics, Objets connectés : les risques à connaitre, (2018). https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/objets-connectes (accessed May 15, 2019).
[68] CNIL, Quantified self, (2019). https://www.cnil.fr/fr/definition/quantified-self (accessed May 15, 2019).
[69] IRDES, La e-santé : bibliographie thématique, (2018). https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/e-sante.pdf (accessed May 15, 2019).

[70] ARS, La stratégie nationale e-santé 2020, (n.d.). https://www.ars.sante.fr/la-strategie-nationale-e-sante-2020 (accessed May 15, 2019).
[71] ANSM, Dispositifs médicaux, (n.d.). https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Dispositifs-medicaux (accessed May 15, 2019).
[72] Tic pharma, La HAS définit le périmètre des dispositifs médicaux connectés, (2018). http://www.ticpharma.com/story/581/la-has-definit-le-perimetre-des-dispositifs-medicaux-connectes.html (accessed May 15, 2019).
[73] HAS, Spécificités méthodologiques d'évaluation clinique d'un dispositif médical connecté (DMC), 2019. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/rapport_methodologiques_devaluation_clinique_dun_dmc.pdf (accessed May 15, 2019).
[74] HAS, Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et les objets connectés en santé (Mobile Health ou mHealth), (2016). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/has_ref_apps_oc.pdf (accessed June 22, 2019).
[75] La Fondation du Souffle, La lettre du Souffle et de la Recherche N°87 : Objets connectés en pneumologie, (2017).
[76] SOWEE, 10 objets connectés pour un quotidien moins pollué, (n.d.). https://www.sowee.fr/conseils/pollution-air/objet-connecte-pollution/ (accessed May 22, 2019).
[77] Respirh@cktion, Respirh@cktion : l'e-nnovation dans l'air, (2019). https://www.respirhacktion.com/ (accessed May 22, 2019).
[78] JOE, Projet JOE, (n.d.). http://www.projetjoe.com/#joe (accessed May 22, 2019).
[79] Respirh@cktion, Les projets sélectionnés en BPCO, (2016). http://2016.respirhacktion.com/selection?utf8=%E2%9C%93&categorie=BPCO (accessed May 22, 2019).
[80] Connect'inh, Connect'inh : la première solution communautaire dédiée à l'asthme, (2017). https://www.connectinh.com/ (accessed May 22, 2019).
[81] Connected doctors, AstraZeneca innove avec Turbu+, dispositif connecté pour suivre le traitement de l'asthme, (2019). https://connectedoctors.fr/sante-connectee/connected-doctors/2017/09/astrazeneca-innove-turbu-dispositifconnecte-suivre-traitement-de-l-asthme/ (accessed May 22, 2019).
[82] Tic Pharma, Adherium met au point des inhalateurs connectés pour améliorer l'observance dans l'asthme, (2018). http://www.ticpharma.com/story/539/adherium-met-au-point-des-inhalateurs-connectes-pour-ameliorer-l-observance-dans-l-asthme.html (accessed May 22, 2019).
[83] Propeller, Propeller Health Enters into collaboration to connect Breezhaler devices to the Propeller platform, (2017). https://www.propellerhealth.com/2017/02/08/propeller-health-enters-into-collaboration-to-connect-breezhaler-devices-to-the-propeller-platform/.
[84] Propeller, Comment fixer votre capteur pour Breezhaler, (n.d.). https://support.propellerhealth.com/hc/fr-fr/articles/360022831732-Comment-fixer-votre-capteur-pour-Breezhaler (accessed May 22, 2019).
[85] HAS, Guide sur les spécificités d'évaluation clinique d'un dispositif médical connecté (DMC) en vue de son accès au remboursement, (2019). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/guide_sur_les_specificites_devaluation_clinique_dun_dmc_en_vue_de_son_acces_au_remboursement.pdf (accessed June 22, 2019).
[86] Ministère des Solidarités et de la Santé, La télémédecine, (2018). https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/telemedecine/article/la-telemedecine.
[87] Assurance Maladie, Généralisation de la télémédecine en France, (2018). https://www.ameli.fr/assure/actualites/generalisation-de-la-telemedecine-en-france (accessed May 25, 2019).
[88] Centre Hospitalier Moulins Yzeure, HOSPITADOM - Dossier de presse : vers une meilleure prise en charge des pathologies chroniques au domicile par télémédecine au Centre Hospitalier de Moulins Yzeure, (2012).

[89] Ministère de la Santé, Plan National de Déploiement de la Télémédecine - Recommandations pour la mise en oeuvre d'un projet de télémédecine, 2012.
[90] ANAP, 25 projets de télémedecine passés à la loupe - Tome 2 : monographies, (n.d.). numerique.anap.fr/publication/2/2670/pdf (accessed May 25, 2019).
[91] John ERB - DOWNWARD et al., Analysis of the Lung Microbiome in the "Healthy" Smoker and in COPD, PLOS ONE. (2011). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043049/pdf/pone.0016384.pdf.
[92] Robert DICKSON et al., The Role of the Bacterial Microbiome in Lung Disease, Expert Rev Respir Med. 7 (2013) 245–257.
[93] L.D. Claire ANDREJAK, Le microbiome pulmonaire en 2015 : une fenêtre ouverte sur les pathologies pulmonaires chroniques, Médecine Sci. (2015) 971–978.
[94] SETHI S, Infection as a comorbidity of COPD, Eur. Respir. J. (2010) 1209–1215.
[95] Geneviève Héry-Arnaud, Microbiome, Virome et Mycobiome, (2016). http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2016/com/2016-jni-microbiotehery-arnaud.pdf.
[96] Zakharkina T. et al, Analysis of the Airway Microbiota of Healthy Individuals and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease by T-RFLP and Clone Sequencing, PLOS ONE. 8 (2013).
[97] Wang Z. et al, Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations : an analysis of the COPDMAP study., Thorax. 73 (2018) 331–338.
[98] Cécile THIBERT, Maladie de Crohn : quand nos excréments viennent au secours des malades, Le Figaro. (2017). http://sante.lefigaro.fr/article/quand-nos-excrements-viennent-au-secours-des-malades/.
[99] INSERM, Microbiote intestinal (flore intestinale), (2016). https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale.
[100] Site internet de Gustave Roussy, Le microbiote intestinal à la rescousse des chimiothérapies, (2016). •https://www.gustaveroussy.fr/fr/le-microbiote-intestinal-la-rescousse-des-chimiotherapies.
[101] A. TROMPETTE et al., Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis, Natl. Med. (2014) 159–166. doi:10.1038.
[102] M.S. FANGOUS, L'administration intranasale de Lactobacillus : un moyen efficace de protéger des infections pulmonaires à P. aeruginosa ?, Médecine Mal. Infect. 48 (2018) S135.
[103] S.S.M. S.Anand, Diet, Microbiota and Gut-lung connection, Front. Microbiol. (2018). https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.02147/full.
[104] LEITAO FILHO FS. et al, Sputum microbiome is associated with 1-year mortality after chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 15 (2019) 1205–1213.
[105] Lise Verbeke, Aux origines de l'intelligence artificielle, Fr. Cult. (2018). https://www.franceculture.fr/numerique/aux-origines-de-lintelligence-artificielle.
[106] Le Monde, Pour Emmanuel Macron, l'intelligence artificielle est aussi une révolution politique, (2018). https://www.lemonde.fr/pixels/article/2018/03/31/pour-emmanuel-macron-l-intelligence-artificielle-est-aussi-une-revolution-politique_5279161_4408996.html.
[107] Voitures Autonomes, Voitures autonomes : rétrospectives de l'année 2018, (2019). https://www.voiture-autonome.net/constructeurs/voitures-autonomes-retrospective-2018-783.html.
[108] CAPITAL, Nos banques se convertissent à l'intelligence artificielle, (2018). https://www.capital.fr/entreprises-marches/france-les-banques-de-detail-se-convertissent-a-lintelligence-artificielle-1280232.
[109] La Tribune, Transition énergétique : quel rôle pour l'intelligence artificielle ?, (2018). https://www.latribune.fr/entreprises-finance/la-tribune-de-l-energie-avec-enedis/transition-energetique-quel-role-pour-l-intelligence-artificielle-785378.html.

[110] Emmanuel BIBAULT, Comment réguler l'intelligence artificielle en médecine ?, (n.d.). http://sante.lefigaro.fr/article/comment-reguler-l-intelligence-artificielle-en-medecine/.
[111] INSERM, Intelligence artificielle et santé : des algorithmes au service de la médecine, (n.d.). https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/intelligence-artificielle-et-sante.
[112] Keren Lentschner, Da Vinci, le robot chirurgical qui vaut 65 milliards de dollars, LE FIGARO. (2018). http://www.lefigaro.fr/societes/2018/10/11/20005-20181011ARTFIG00080-da-vinci-le-robot-chirurgical-qui-vaut-65milliards-de-dollars.php.
[113] A. ESTEVA et al., Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks, Nature. 542 (2017) 115–118.
[114] DSW TING et al., Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes, JAMA. 318 (2017) 2211–2223.
[115] Marko TOPALOVIC et al., Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests, Eur. Respir. J. 53 (2019).
[116] Jean Emmanuel BIBAULT, Comment réguler l'intelligence artificielle en médecine ?, LE FIGARO. (2019). http://sante.lefigaro.fr/article/comment-reguler-l-intelligence-artificielle-en-medecine/.

ANNEXE 1 : ECHELLE EVA (ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE) DE LA DYSPNEE



[Source : site internet de la SPLF http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/01/item_199_DYSPNEE.pdf, consultée le 20/08/2019]

ANNEXE 2 : ECHELLE DE BORG



[Source : site internet de la SPLF http://splf.fr/wp-content/uploads/2016/03/J7-2-Beaumont.pdf, page 17, consultée le 20/08/2019]

ANNEXE 3 : ECHELLE VQ11

Les phrases suivantes expriment des sentiments sur les conséquences d'une maladie respiratoire. Pour chacune, cochez l'intensité qui vous correspond le mieux maintenant. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.

	Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beaucoup	Extrême-ment
1. Je souffre de mon essoufflement	□	□	□	□	□
2. Je me fais du souci pour mon état respiratoire	○	○	○	○	○
3. Je me sens incompris(e) par mon entourage	△	△	△	△	△
4. Mon état respiratoire m'empêche de me déplacer comme je le voudrais	□	□	□	□	□
5. Je suis somnolent(e) dans la journée	○	○	○	○	○
6. Je me sens incapable de réaliser mes projets	△	△	△	△	△
7. Je me fatigue rapidement dans les activités de la vie quotidienne	□	□	□	□	□
8. Physiquement, je suis insatisfait(e) de ce que je peux faire	○	○	○	○	○
9. Ma maladie respiratoire perturbe ma vie sociale	△	△	△	△	△
10. Je me sens triste	○	○	○	○	○
11. Mon état respiratoire limite ma vie affective	△	△	△	△	△

S'il vous plait, vérifiez d'avoir répondu à toutes les questions. En vous remerciant.

□ _____ / 15

○ _____ / 20

△ _____ / 20

Total _____ / 55

Source : G. NINOT et al., Le VQ11, un questionnaire de qualité de vie spécifique à la BPCO utilisable en clinique, Rev Mal Respir 27 ; 5 ; 472-481 (2010).

ANNEXE 4 : ECHELLE DE SADOUL



[Source : site internet de la SPLF http://splf.fr/wp-content/uploads/2016/03/J7-2-Beaumont.pdf, page 10, consultée le 20/08/2019]

ANNEXE 5 : ECHELLE MMRC

Stade	Description
Stade 0	Dyspnée pour les efforts soutenus (montée de 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 ou obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle en marchant sur terrain plat à son propre rythme
Stade 3	Dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaines de mètres sur terrain plat
Stade 4	Dyspnée au moindre effort de la vie courante (habillage, déshabillage). Trop essoufflé pour quitter le domicile.

[Source : site internet de la SPLF http://splf.fr/wp-content/uploads/2016/03/J7-2-Beaumont.pdf, page 9, consultée le 20/08/2019]

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

RESUME

Thèse soutenue par : Aude QUELET

TITRE : Comment améliorer la prise en charge des patients atteints de BPCO en France : état des lieux en 2019 et perspectives de demain

RÉSUMÉ :
Cette thèse a pour objectif de réaliser un état des lieux des différents moyens, thérapeutiques et non thérapeutiques, à la disposition des patients atteints de BPCO en France, actuels et futurs. Cette pathologie insidieuse est encore trop méconnue en France. Elle se révèle en général lors d'exacerbations rendant le diagnostic trop tardif. Des optimisations sont nécessaires sur plusieurs plans pour préserver la qualité de vie de ces patients.

Les mesures hygiéno-diététiques sont encore sous-utilisées, alors qu'elles constituent le premier niveau de prise en charge. L'arsenal thérapeutique est abondant, mais les patients ne maîtrisent pas correctement les techniques d'administration de leur inhalateur, rendant inefficace leur prise en charge. Enfin, le parcours de soins est complexe et le patient manque de repères.

En 2017, plusieurs experts pneumologues associés à des sociétés savantes poussent une sonnette d'alarme, afin de faire reconnaître la BPCO comme une priorité de santé publique. Ils rédigent le livre blanc de la BPCO et posent les fondements d'une nouvelle ère de prise en charge. Des solutions émergent, à la fois sur le diagnostic, l'observance et la gestion du traitement.

La révolution digitale et les avancées technologiques offrent de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge des patients atteints de BPCO en France, et cela ne fait que commencer. Le digital n'est qu'un moyen pour atteindre cet objectif, car l'amélioration de la prise en charge du patient BPCO est avant tout l'affaire de tous les professionnels de santé et institutions, leurs champs d'action commençant à s'élargir vers de nouvelles expertises au bénéfice du patient.

MOTS CLÉS : BPCO, traitement, patient, parcours de soins, professionnels de santé, digital

FILIÈRE : Industrie