

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 septembre 2014  
Par M. Jérémie Serin**

---

**La Bronchopneumopathie chronique  
obstructive: Physiopathologie et prise en charge  
thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. Thierry Dine, Professeur de Pharmacie Clinique Université Lille 2  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

**Assesseur :** M. Bernard Gressier, Professeur de Pharmacologie Université de Lille 2  
Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membres extérieurs :**

Mme Anne-Marie Charles, Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire à Lille  
M. Emmanuel Bilbault, Docteur en Pharmacie



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique

M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
	GRAVE		
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*Je dédie cette thèse*

*à ma maman, partie trop tôt*

# Remerciements

## **A Monsieur Le professeur Thierry Dine,**

Vous me faites l'honneur de présider et juger cette thèse. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

## **A Monsieur Le professeur Bernard Gressier,**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse. Et je vous suis sincèrement reconnaissant de m'avoir encadré pour la réalisation de ma thèse. Merci d'avoir été si patient malgré toutes ces années.

## **A Madame Anne-Marie Charles,**

Je tiens particulièrement à te remercier de m'avoir accueilli en tant que stagiaire de sixième année de pharmacie et de m'avoir fait confiance pour la suite de ma carrière en travaillant au sein de ta pharmacie. Merci pour ta gentillesse, tes encouragements et d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse.

## **A Manu,**

Cela fait maintenant 17 ans que notre amitié perdure et je suis fier que tu fasses parti de mon jury de thèse. Merci pour ton soutien, ta joie de vivre et pour tous les bons moments partagés. Ton amitié m'est chère.

## **A mon papa,**

Tu as toujours été présent et fait tant d'efforts pour que je puisse réussir dans la vie. Et une fois encore tu m'as encouragé et aidé dans la réalisation de cette thèse. Tu as été très patient !

Un très grand merci pour tout.

**A ma grande sœur, Gwenaëlle,**

Merci pour ta présence et tes conseils dans la vie de tous les jours. Tu joues ton rôle de grande sœur à merveille.

**A mon frère, Thibault,**

Cela a été un plaisir de partager avec toi toutes les bonnes sessions de windsurf durant nos années en colocation. Et merci d'avoir supporté les discussions sur ma thèse.

**A mes grands-parents, Coline, Dominique et Christian**

Merci pour votre gentillesse et pour votre présence.

**A Lionel**

Tes compétences en infographie m'ont bien servi. Merci

**A tous mes amis d'enfance et de la faculté de pharmacie**

Merci pour tous les bons moments partagés avec vous.

**A Monsieur Fabrice Mitoumba : Pharmacien titulaire**

Merci pour la confiance que vous me faites au sein de votre pharmacie.

**A mes collègues des pharmacies Hotantai et Mitoumba**

Merci pour votre accueil lors de mes débuts. C'est un plaisir de travailler avec vous.

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>14</b>
<b>Partie I Physiopathologie de la BPCO .....</b>	<b>15</b>
<b>I Définitions .....</b>	<b>16</b>
<b>II Epidémiologie.....</b>	<b>17</b>
II.1 Maladie sous diagnostiquée.....	17
II.2 Prévalence, morbidité, mortalité : les chiffres .....	17
II.3 Poids médico-économique très lourd.....	18
<b>III Facteurs de risque.....</b>	<b>18</b>
III.1 Exogènes .....	19
III.1.1 Tabac .....	19
III.1.2 Exposition à des polluants en milieu professionnel.....	19
III.1.3 Pollution atmosphérique et domestique .....	20
III.1.4 Facteurs socio-économiques .....	20
III.2 Endogènes.....	20
III.2.1 La génétique.....	20
III.2.2 La maturité pulmonaire .....	21
III.2.3 Hyperréactivité bronchique.....	21
III.2.4 Le sexe .....	21
III.2.5 L'âge.....	21
<b>IV Physiopathologie.....</b>	<b>21</b>
IV.1 Rappel anatomique et physiologique de l'appareil respiratoire .....	21
IV.1.1 Les voies aériennes .....	21
IV.1.2 Les poumons.....	22
IV.1.3 L'arbre bronchique .....	23
IV.1.3.1 Structure des parois .....	25
IV.1.3.1.1 Les bronches et les bronchioles .....	25
IV.1.3.1.2 Les alvéoles.....	27
IV.1.4 Mécanismes de défense pulmonaire .....	28
IV.1.5 Les muscles respiratoires.....	29
IV.1.6 Le fonctionnement du système respiratoire .....	29
IV.1.6.1 La ventilation pulmonaire.....	29
IV.1.6.2 L'hématose .....	30

IV.2	La physiopathologie .....	31
IV.2.1	Mécanismes d'apparition et d'évolution de la BPCO .....	31
IV.2.1.1	Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique .....	31
IV.2.1.1.1	Immunité innée et adaptative dans l'initiation et la persistance de l'inflammation .....	31
IV.2.1.1.2	Inflammation différente de celle de l'asthme .....	34
IV.2.1.2	Remodelage des voies aériennes distales .....	34
IV.2.1.2.1	Atteinte des bronchioles .....	35
IV.2.1.2.1.1	Augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchiolaire .....	35
IV.2.1.2.1.1.1	Epithélium bronchiolaire .....	35
IV.2.1.2.1.1.2	Fibrose péribronchiolaire .....	35
IV.2.1.2.1.2	Augmentation du tonus des muscles lisses .....	36
IV.2.1.2.1.3	Hypersécrétion de mucus : bouchons de mucus .....	36
IV.2.1.2.1.4	Perte des attaches alvéolaires .....	36
IV.2.1.2.2	Atteinte du parenchyme : mécanisme de l'emphysème .....	36
IV.2.1.2.3	Atteinte vasculaire .....	38
IV.2.1.2.4	Différences histopathologiques avec l'asthme.....	38
IV.2.1.3	Rôle du stress oxydatif .....	39
IV.2.1.4	De l'inflammation pulmonaire à l'inflammation systémique .....	42
IV.2.2	Conséquences physiologiques.....	43
IV.2.2.1	De l'obstruction bronchique à la dyspnée.....	43
IV.2.2.2	Altérations des échanges gazeux et complications.....	44
<b>V</b>	<b>Diagnostics .....</b>	<b>45</b>
V.1	Signes cliniques .....	45
V.1.1	Toux et expectorations .....	45
V.1.2	La dyspnée.....	45
V.1.3	Les exacerbations .....	46
V.1.4	Autres symptômes.....	46
V.2	Exploration fonctionnelle respiratoire .....	47
V.2.1	La spirométrie.....	47
V.2.1.1	Le principe .....	47
V.2.1.2	Déroulement de l'examen d'une spirométrie forcée .....	49
V.2.1.3	Interprétation de la courbe débit/volume .....	50
V.2.1.4	La réversibilité de l'obstruction bronchique .....	51
V.2.2	La pléthysmographie ou la technique de dilution à l'hélium .....	52
V.2.3	Diffusion du CO .....	52
V.3	Examens complémentaires.....	52

V.4 Diagnostic différentiel.....	54
<b>VI Classification et évaluation de la sévérité de la BPCO .....</b>	<b>54</b>
<b>VII Histoire naturelle de la maladie.....</b>	<b>58</b>
<b>VIII Maladie systémique et comorbidités .....</b>	<b>59</b>
<b>Partie II Prise en charge thérapeutique de la BPCO .....</b>	<b>62</b>
<b>I Les objectifs .....</b>	<b>63</b>
<b>II Les moyens thérapeutiques .....</b>	<b>63</b>
II.1 Traitements pharmacologiques.....	63
II.1.1 Les bronchodilatateurs .....	63
II.1.1.1 Les bêta-2-agonistes .....	64
II.1.1.1.1 Mécanisme d'action .....	64
II.1.1.1.2 Bêta-2-agonistes de courte durée d'action .....	65
II.1.1.1.3 Bêta-2-agonistes de longue durée d'action .....	65
II.1.1.2 Les anticholinergiques.....	68
II.1.1.2.1 Mécanisme d'action .....	68
II.1.1.2.2 Molécules/Posologies/Modes d'administration .....	69
II.1.1.2.2.1 De courte durée d'action.....	69
II.1.1.2.2.2 De longue durée d'action .....	70
II.1.1.2.3 Efficacité .....	70
II.1.1.2.4 Tolérance .....	71
II.1.1.3 Les méthylxanthines.....	71
II.1.1.3.1 Mécanisme d'action .....	71
II.1.1.3.2 Molécules/Posologies/Mode d'administration .....	71
II.1.1.3.3 Effets indésirables et précaution d'emploi .....	72
II.1.1.3.4 Rapport efficacité /tolérance médiocre .....	72
II.1.1.4 Les associations de bronchodilatateurs .....	72
II.1.2 Les corticoïdes .....	73
II.1.2.1 Les molécules.....	73
II.1.2.2 Efficacité et tolérance .....	73
II.1.3 Les dispositifs d'inhalation.....	74
II.1.3.1 Les aérosols doseurs et leurs dérivés .....	74
II.1.3.2 Les inhalateurs de poudre sèche .....	75
II.1.3.3 L'inhalateur « soft mist ».....	76
II.1.3.4 Les nébuliseurs .....	77
II.1.3.5 Synthèse des avantages /inconvenients .....	78
II.1.4 Les fluidifiants bronchiques .....	79

II.1.5	Les antibiotiques .....	79
II.1.6	L'oxygénothérapie .....	80
II.1.6.1	Réglementation générale .....	80
II.1.6.2	Indications et modalités de prescription .....	81
II.1.6.2.1	Oxygène courte durée (OCD) .....	81
II.1.6.2.2	Oxygène longue durée (OLD) .....	81
II.1.6.3	Bénéfices .....	82
II.1.6.4	Risques et précautions d'emploi .....	83
II.1.7	Les vaccins .....	83
II.1.8	Traitement des troubles et comorbidités associés .....	84
II.1.9	Traitement substitutif alpha1-antitrypsine .....	85
II.2	Le sevrage tabagique .....	85
II.2.1	Les étapes du sevrage .....	86
II.2.2	Les aides thérapeutiques .....	87
II.2.2.1	Le traitement nicotinique de substitution (TNS) .....	87
II.2.2.2	La varénicline (Champix®) .....	88
II.2.2.2.1	Indication .....	88
II.2.2.2.2	Mécanisme d'action .....	88
II.2.2.2.3	Posologie .....	88
II.2.2.2.4	Effets indésirables et contre-indication .....	89
II.2.2.3	Le bupropion (Zyban®) .....	89
II.2.2.3.1	Indication .....	89
II.2.2.3.2	Mécanisme d'action .....	89
II.2.2.3.3	Posologie .....	90
II.2.2.3.4	Effets indésirables et modalités de prescription .....	90
II.2.2.4	Les thérapies cognitivo-comportementales .....	90
II.2.2.5	La place de la cigarette électronique .....	91
II.3	Traitements non pharmacologiques .....	91
II.3.1	Réhabilitation respiratoire .....	91
II.3.1.1	Le programme .....	93
II.3.1.1.1	Réentraînement à l'exercice .....	93
II.3.1.1.2	Prise en charge nutritionnelle et psychologique .....	93
II.3.1.1.3	Kinésithérapie respiratoire .....	94
II.3.1.1.3.1	Le drainage bronchique .....	94
II.3.1.1.3.2	La rééducation respiratoire .....	94
II.3.1.1.4	L'éducation thérapeutique .....	94
II.3.1.2	Les bénéfices .....	95

II.3.2	La chirurgie.....	95
II.3.3	La ventilation mécanique.....	95
II.4	Récapitulatif des objectifs atteints par les principaux traitements dans la prise en charge de la BPCO selon le niveau de preuve scientifique .....	96
II.5	Perspectives thérapeutiques.....	96
<b>III</b>	<b>Stratégie thérapeutique.....</b>	<b>99</b>
III.1	BPCO à l'état stable .....	99
III.1.1	Prévention et réduction des facteurs de risque .....	100
III.1.2	Les traitements.....	100
III.2	Les exacerbations .....	101
<b>IV</b>	<b>Rôles du pharmacien .....</b>	<b>102</b>
IV.1	Aide au sevrage tabagique .....	103
IV.2	Informé le patient sur sa maladie et ses traitements .....	103
IV.3	Bonne utilisation des dispositifs d'inhalation .....	104
IV.4	Détecter les signes d'alerte.....	105
IV.5	Règles hygiéno-diététiques.....	106
IV.6	Conseils sur la sexualité .....	106
IV.7	Conseils aux voyageurs .....	106
IV.8	Rappel sur les vaccinations .....	107
IV.9	Les entretiens pharmaceutiques.....	107
IV.10	Dépistage et orientation pour le diagnostic de la BPCO .....	107
IV.11	Les médicaments à éviter .....	109
<b>V</b>	<b>Projet de santé publique : PRS du Nord-Pas-de-Calais : Programme d'action 2012-2016 sur la BPCO .....</b>	<b>110</b>
V.1	Les ARS.....	110
V.2	Le PRS.....	110
V.3	Le programme BPCO 2012-2016 .....	111
	<b>Conclusion .....</b>	<b>113</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>115</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>126</b>
	<b>Index des illustrations.....</b>	<b>134</b>
	<b>Index des tableaux .....</b>	<b>137</b>

# Introduction (1)

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique complexe entraînant des lésions anatomiques et fonctionnelles des poumons. Elle est responsable d'altération de la qualité de vie, d'une mortalité et de coûts de santé importants, caractérisée par une dyspnée d'effort puis de repos pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique. Elle est responsable chaque année d'environ 17 000 décès soit trois fois plus que le nombre de décès causés par les accidents de la route. D'après l'OMS, elle deviendra d'ici 2020 la troisième cause, après les maladies cardiovasculaires et les cancers, de mortalité dans le monde. Elle est l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde.

Elle est encore trop souvent ignorée du grand public et des malades eux-mêmes car elle évolue de façon lente et insidieuse. Un diagnostic précoce de la BPCO permettrait de réduire le handicap et d'améliorer la qualité de vie du patient.

Le tabac reste de loin le facteur de risque le plus important dans plus de 80% des cas bien que d'autres facteurs environnementaux et innés jouent un rôle important dans l'apparition et l'aggravation de cette maladie.

Il n'existe pas de traitement capable de guérir de la BPCO. Mais depuis 2001, année des premières recommandations appelées global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) élaborées par l'OMS et le National Institutes of Health Nord Américain, de nouvelles recommandations sur la prévention, le diagnostic et les traitements de la BPCO se succèdent, dont celles de la société savante de pneumologie française (SPLF) depuis 2003, afin d'améliorer sa prise en charge.

Nous aborderons dans un premier temps l'histoire de cette pathologie avec ses facteurs de risque, sa physiopathologie, son diagnostic et ses comorbidités. Puis nous nous intéresserons aux différents traitements permettant une prise en charge globale de la BPCO en soulignant la place importante du pharmacien face à cette maladie et l'engagement des pouvoirs publics au niveau régional face à ce fléau avec le projet de santé public sur la BPCO du Nord-Pas-De-Calais.

# **Partie I**

## **La physiopathologie de la BPCO**

## I Définitions (1, 2)

D'après GOLD, la BPCO est définie « comme une maladie respiratoire chronique caractérisée par une limitation incomplètement réversible des débits dans les voies aériennes (apparition d'un trouble ventilatoire obstructif). Cette diminution de débit est lentement progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons exposés à des substances nocives gazeuses ou particulaires (2).

Ces substances nocives sont essentiellement produites par le tabagisme actif.

Elle est plus qu'une maladie pulmonaire puisqu'elle est associée à un certain nombre de manifestations extra pulmonaires (faiblesse musculaire, ostéoporose, dépression, anémie) dont les effets peuvent contribuer à la gravité de la maladie chez certains patients ». (2)

La BPCO associe à des degrés divers une destruction du parenchyme pulmonaire (emphysème) et une maladie des petites voies aériennes (la bronchiolite obstructive).

Il faut faire la différence avec la bronchite chronique qui est définie de façon purement clinique par une toux et une expectoration au moins 3 mois par an et depuis au moins deux années consécutives sans autre cause identifiée. Elle ne mène pas systématiquement à un trouble ventilatoire obstructif et donc elle ne fait pas partie « stricto sensu » du cadre de la BPCO. Elle est considérée comme une situation à risque. Elle traduit surtout l'exposition aux particules toxiques inhalées et peut disparaître lorsque l'intoxication est interrompue, alors que l'obstruction persiste.

L'emphysème a une définition anatomique : distension permanente des espaces aériens distaux situés au-delà des bronchioles terminales, avec destruction des parois alvéolaires, sans fibrose pulmonaire.

## II Epidémiologie

### II.1 Maladie sous diagnostiquée (3)

Il est difficile d'obtenir des données épidémiologiques de la BPCO pour différentes raisons. Premièrement, cela s'explique par la pathologie elle-même très longtemps asymptomatique ou peu symptomatique, entraînant un diagnostic retardé ou une absence de diagnostic. Deuxièmement la banalisation des symptômes de bronchite chronique par les fumeurs freine le dépistage. Et surtout le diagnostic repose sur la spirométrie difficile à mettre en œuvre à large échelle.

### II.2 Prévalence, morbidité, mortalité : les chiffres (4)

Dans le monde, la BPCO est en augmentation depuis 20 ans avec plus de 44 millions de malades soit 4 à 10% de la population adulte. D'après l'OMS elle représente la quatrième cause de mortalité dans le monde (figure 1) et devrait devenir en 2020 la troisième cause de mortalité après les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires.

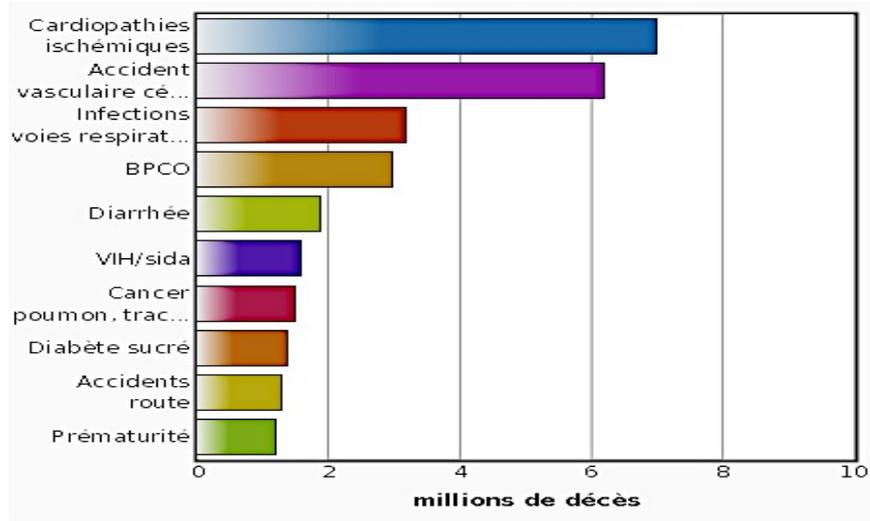


Figure 1. Les 10 principales causes de mortalités dans le monde estimées en 2011 (5)

En France, on estime environ 3,5 millions de personnes soit 6 à 8% de la population atteintes de BPCO, 100 000 malades présentent des formes sévères nécessitant une oxygénothérapie et 40 000 nouveaux patients chaque année bénéficient d'une ALD pour insuffisance respiratoire chronique. La maladie touche 60% des hommes

mais les femmes sont de plus en plus souvent atteintes, en raison de l'augmentation de leur consommation de tabac.

### II.3 Poids médico-économique très lourd

La BPCO est une maladie insidieuse qui peut devenir très vite handicapante dans la vie de tous les jours. Ce handicap se traduit principalement par une dyspnée d'exercice au début puis de repos aux stades plus avancés, source de réduction d'activité et d'altération de la qualité de vie. Du point de vue économique, le coût direct de la maladie en France est estimé à 3,5 milliards d'euros par an dont 60% sont liés aux hospitalisations dues aux exacerbations de la maladie et 40% au suivi au long cours de la pathologie. Le coût moyen de la prise en charge d'une BPCO est estimé à 4000 euros par an et par malade. Le coût moyen d'une oxygénothérapie à domicile est de 10 000 euros par an et par malade (4).

La BPCO est un des principaux enjeux de santé publique actuel.

### III Facteurs de risque (figure 2)

« Environ 80% des BPCO sont d'origine tabagique, mais seulement 15% à 20% des fumeurs développent une BPCO. Ces données indiquent que des facteurs non tabagiques, endogènes et environnementaux jouent un rôle déterminant dans le développement de la BPCO ». (2)

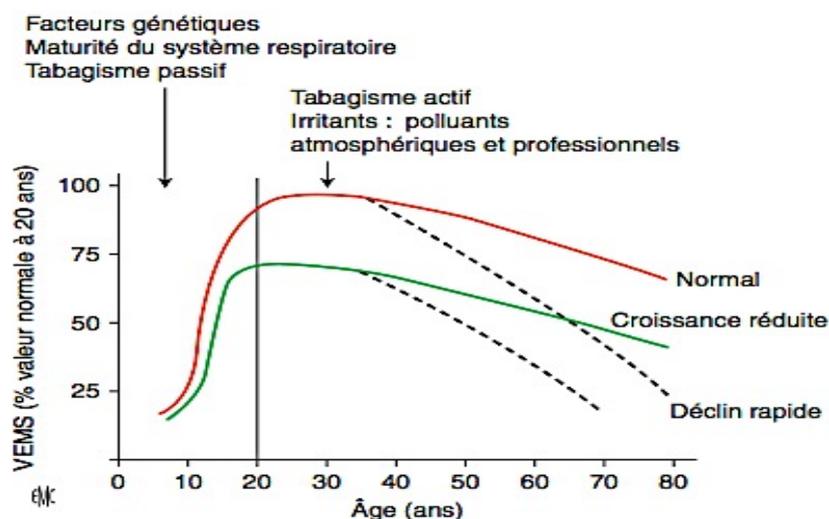


Figure 2. Courbe de Fletcher représentant les facteurs pouvant favoriser le déclin du VEMS (2)

### **III.1 Exogènes**

#### **III.1.1 Tabac**

Le tabagisme est sans aucun doute le facteur de risque le plus important dans la survenue de la BPCO. Le risque dépend de la date de début de l'intoxication, de sa durée, de son intensité et de la susceptibilité génétique. Chez les fumeurs, le déclin annuel du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) est en moyenne de 60ml, soit plus du double de celui observé chez les non fumeurs. A l'inverse le sevrage tabagique s'accompagne d'une réduction du déclin du VEMS chez les fumeurs (figure 2).

Le tabagisme passif peut également contribuer aux symptômes respiratoires et à la BPCO en surchargeant les poumons en particules et gaz inhalés. Chez l'enfant, il existe une relation causale et dose dépendante entre l'exposition à un tabagisme passif et la présence d'une symptomatologie respiratoire avec diminution de la fonction respiratoire. Ces anomalies fonctionnelles pourraient favoriser, voire accélérer l'apparition d'une BPCO à l'âge adulte, surtout si un tabagisme actif s'y associe. (2)

#### **III.1.2 Exposition à des polluants en milieu professionnel**

D'après l'American Thoracic Society (ATS), « l'exposition professionnelle représenterait 10 à 20% des symptômes ou anomalies fonctionnelles compatibles avec une BPCO » (2). L'exposition prolongée et intense professionnelle peuvent provoquer la BPCO et ce indépendamment du tabagisme actif. Certaines expositions, telles que les expositions aux poussières textiles végétales (le coton), aux poussières de charbon (mineur de charbon) et aux poussières ou fumées d'oxyde de fer (mineur de fer), reconnaissent la BPCO comme une maladie professionnelle et peuvent bénéficier d'une indemnisation selon des critères d'atteintes respiratoires précis. D'autres activités professionnelles sont des facteurs de risque possible de BPCO (Annexe 1). Et il existe « une synergie de toxicité entre l'exposition à des polluants en milieu professionnel et le tabagisme » (2)

### **III.1.3 Pollution atmosphérique et domestique**

Il est difficile de démontrer que l'exposition chronique à la pollution ambiante représente un facteur de risque pour le développement de nouveaux cas de BPCO. Par contre ce qui est certain, c'est que la pollution atmosphérique est délétère pour les personnes souffrant d'une maladie respiratoire ou cardiaque. (7)

Les effets à court terme de la pollution atmosphérique joueraient un rôle dans l'aggravation de la maladie. Plusieurs études ont démontré que les admissions pour exacerbations de BPCO augmentaient les jours de pics de pollution (8).

La pollution domestique comme les fumées de combustion des systèmes de chauffage ou de cuisine peuvent être impliquées dans l'apparition de la BPCO dans les pays en voie de développement. (8)

### **III.1.4 Facteurs socio-économiques**

Le risque de développer une BPCO est inversement proportionnel au niveau socio-économique. La précarité et la malnutrition aggravent le risque d'apparition de BPCO (8)

## **III.2 Endogènes**

### **III.2.1 La génétique**

Il semblerait que de nombreux facteurs génétiques puissent constituer des risques au développement de la BPCO. Mais pour l'instant seul le déficit en alpha-1-antitrypsine est clairement identifié comme constituant un risque majeur de BPCO. L'alpha1-antitrypsine est une enzyme sécrétée par le foie qui protège les poumons des oxydants comme les composés toxiques contenus dans la fumée de cigarette. C'est un déficit rare qui est responsable de moins de 1% des BPCO mais qui survient chez les jeunes adultes. Il existe de nombreuses mutations qui conduisent soit à une réduction des taux sériques d'alpha1-antitrypsine soit à une anomalie fonctionnelle de l'enzyme (2).

### **III.2.2 La maturité pulmonaire (2)**

La naissance prématurée et certaines affections respiratoires de la petite enfance (notamment au cours des 3 premières années) comme l'asthme, les infections respiratoires basses sévères influent sur la maturité pulmonaire et majorent le risque d'apparition de la BPCO à l'âge adulte en cas d'exposition à des oxydants comme le tabac.

### **III.2.3 Hyperréactivité bronchique (2)**

Une hyperréactivité bronchique non spécifique est présente chez les deux tiers des patients BPCO environ. La présence et la sévérité de cette hyperréactivité sont associées à un déclin plus rapide du VEMS, particulièrement chez les sujets qui continuent à fumer.

### **III.2.4 Le sexe (8, 9)**

Les femmes ont une plus grande sensibilité à la fumée de tabac donc plus à risque de développer une BPCO. A tabagisme égal, la BPCO est plus agressive chez les femmes que chez les hommes. La mortalité est plus élevée chez les femmes. Les causes ne sont pas encore connues.

### **III.2.5 L'âge**

La BPCO atteint les adultes de plus de 40 ans et augmente de fréquence avec l'âge.

## **IV Physiopathologie**

### **IV.1 Rappel anatomique et physiologique de l'appareil respiratoire**

#### **IV.1.1 Les voies aériennes (figure 3)**

L'appareil respiratoire est divisé en :

- Voies aériennes supérieures avec le nez, le pharynx et le larynx
- Voies aériennes inférieures avec :
  - Les voies aériennes extra-pulmonaires avec la trachée et les bronches souches

- Les poumons avec les voies aériennes intra-pulmonaires et l'espace alvéolaire.

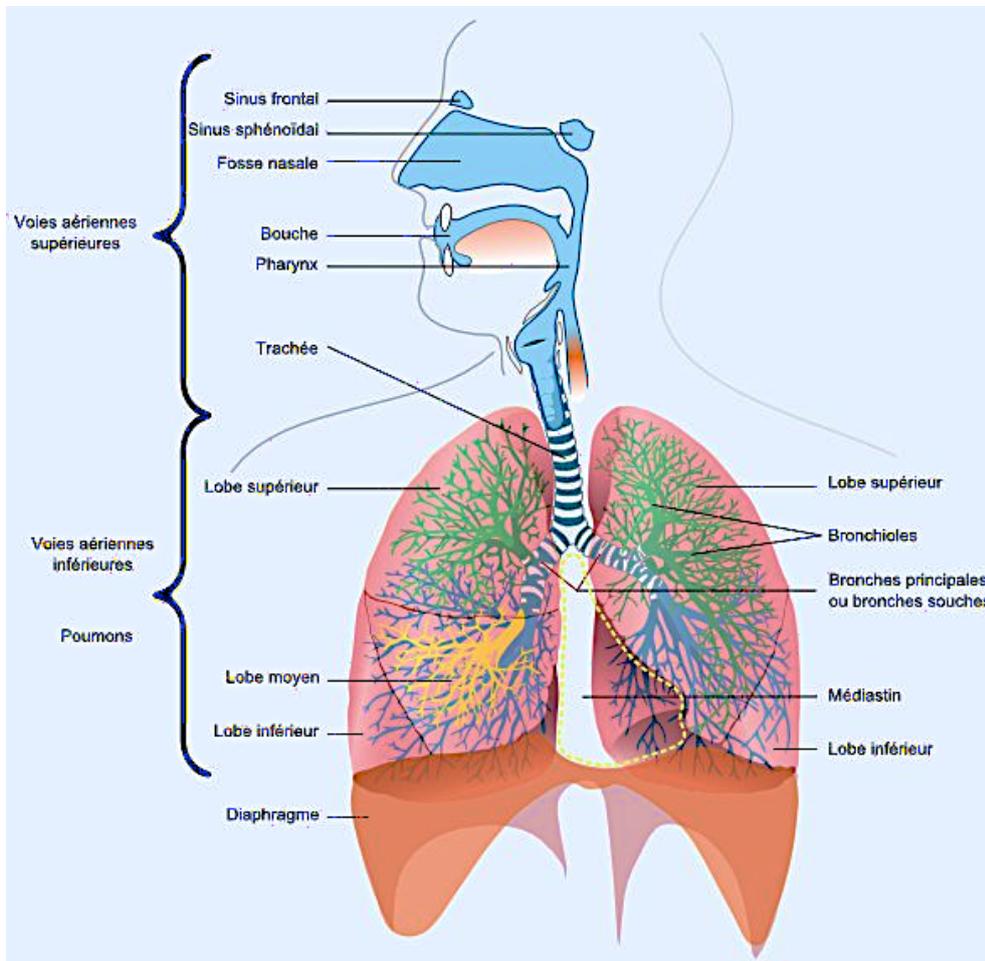


Figure 3. Anatomie de l'appareil pulmonaire (10)

#### IV.1.2 Les poumons

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

Chacun des deux poumons est divisé en lobes : trois pour le poumon droit et deux pour le poumon gauche. Chaque lobe est divisé en segment et chaque segment est constitué d'unités encore plus petites les lobules pulmonaires. Ces derniers constituent les unités fonctionnelles du poumon. Toute cette structure interne du poumon est en étroite relation avec les subdivisions bronchiques (11).

#### IV.1.3 L'arbre bronchique (figure 4)

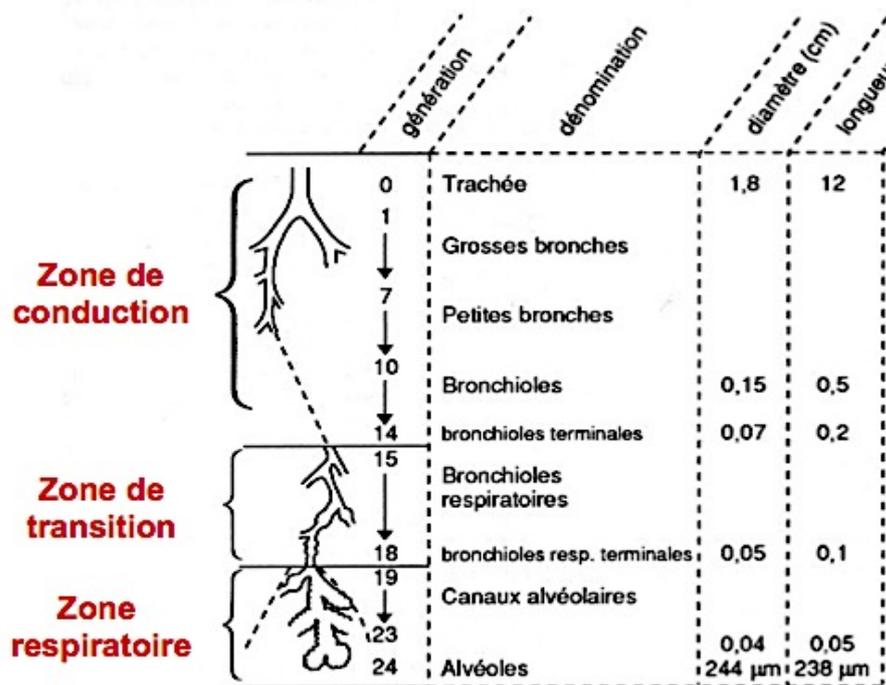


Figure 4. Anatomie fonctionnelle de l'arbre tracheo-bronchique (11)

D'un point de vue physiologique on peut le diviser en 3 zones : (11, 12, 13)

#### **Zone de conduction :**

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

- Les deux bronches souches (grosses bronches) qui résultent de la dichotomie trachéale.
- Les cinq bronches lobaires (petites bronches) dont chacune est en relation avec une structure pulmonaire nommée lobe pulmonaire.
- Les vingt bronches segmentaires (petites bronches) dont chacune pénètre dans une structure pulmonaire nommée segment pulmonaire.

- Les bronchioles lobulaires dont chacune pénètre dans une structure pulmonaire nommée lobule pulmonaire.
- Et les bronchioles terminales au sein du lobule pulmonaire

**Zone de transition :** (figure 5)

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

**Zone respiratoire :** (figure 5)

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

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

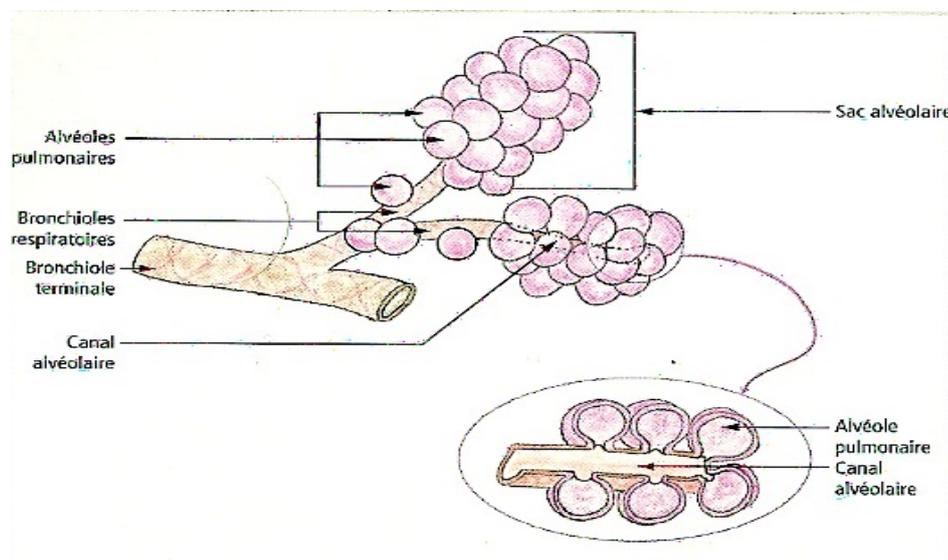


Figure 5. Partie distale de l'arbre bronchique (14)

### IV.1.3.1 Structure des parois (figure 8)

#### IV.1.3.1.1 Les bronches et les bronchioles (12, 13, 14)

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

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

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

- *Les cellules ciliées* qui jouent un rôle important dans l'épuration pulmonaire en assurant la clairance muco-ciliaire. Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'épithélium des bronches et des bronchioles.
- *Les cellules caliciformes* qui participent à la formation du mucus (10%). Leur nombre diminue parallèlement au calibre des bronches. Elles ne sont plus présentes dans les bronchioles
- *Les cellules basales* sont situées dans la partie profonde de l'épithélium et sont importantes dans le renouvellement cellulaire de l'épithélium
- *Les cellules neuroendocrines* sont rares mais elles sembleraient intervenir dans la réponse inflammatoire.
- *Les cellules de Clara* localisées uniquement au niveau des bronchioles et notamment des bronchioles respiratoires. Ce sont des cellules de transition entre les cellules des voies de conduction et celles de la zone d'échange. Elles ont pour fonction le renouvellement des cellules bronchiolaires et alvéolaires et la sécrétion de protéines du surfactant alvéolaire.

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

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

- Au niveau des bronches intra-pulmonaires (figure 6), la couche cartilagineuse est fragmentée en différentes plaques irrégulières contrairement à la trachée où elle est formée d'un empilement d'anneaux. Elle assure la rigidité de l'arbre bronchique. Les fibres musculaires se détachent progressivement de la structure cartilagineuse.

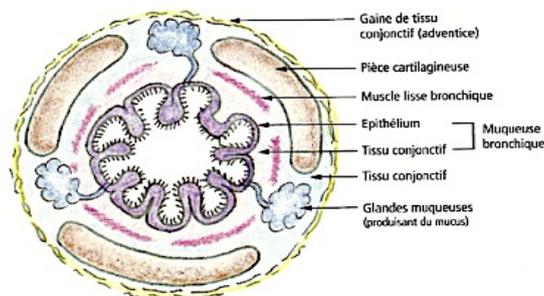


Figure 6. Structure de la paroi d'une bronche (14)

- Au niveau des bronchioles (figure 7), les éléments cartilagineux disparaissent ainsi que les glandes et les fibres musculaires forment de véritables anneaux concentriques capables de régler le calibre des conduits. Ce phénomène de bronchomotricité est dépendant du système nerveux végétatif. Le système parasympathique est bronchoconstricteur et le système sympathique est bronchodilatateur. L'innervation sympathique est plus faible que l'innervation parasympathique.

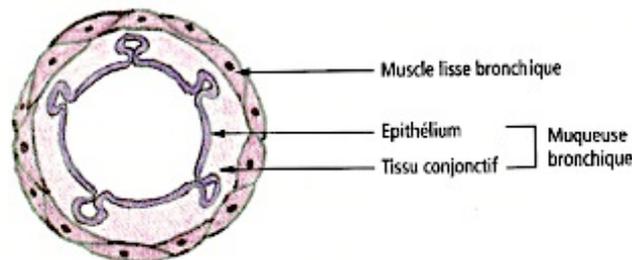


Figure 7. Structure de la paroi d'une bronchiole (14)

#### **IV.1.3.1.2 Les alvéoles (12,13)**

Les alvéoles pulmonaires sont des renflements sphériques et creux d'un diamètre d'environ 250 µm. Leur nombre est d'environ 300 millions qui représente une surface d'échange de 150m<sup>2</sup> (12).

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

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

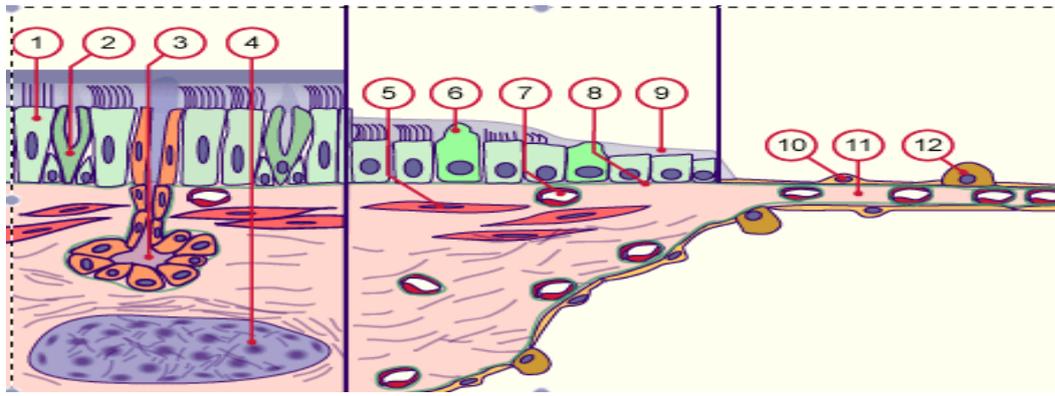
Dans la lumière alvéolaire on retrouve de l'air et des cellules telles que des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, immergées dans le surfactant au contact de l'épithélium.

Extérieurement, l'épithélium alvéolaire est accolé à l'endothélium des capillaires sanguins formant ainsi la membrane alvéolo-capillaire. Cette membrane très mince permet les échanges rapides d'oxygène et de dioxyde de carbone entre un compartiment liquide (sang) et un compartiment gazeux (alvéole). Si l'épithélium n'est pas au contact des capillaires alors il repose sur le tissu conjonctif de soutien appelé matrice extracellulaire, formé de fibres de collagène, de fibres d'élastines et de différentes cellules comme des fibroblastes, des macrophages, des lymphocytes. Ce tissu contribue aux propriétés élastiques du poumon. Toute cette partie externe de l'épithélium alvéolaire représente l'espace inter-alvéolaire.

## BRONCHES

## BRONCHIOLES

## ALVÉOLES



1 épithélium cilié

2 cellules calciformes

3 glande sero-muqueuse

4 cartilage

5 musculature

6 cellules de clara

7 capillaires

8 membranes basales

9 surfactant

10 pneumocytes type I

11 tissu conjonctif

12 pneumocytes type II

Figure 8. Les différences de structure de la paroi des bronches, des bronchioles et des alvéoles (15)

### IV.1.4 Mécanismes de défense pulmonaire (16)

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

- Dans les voies aériennes supérieures, l'air qui pénètre par le nez est réchauffé, humidifié et dépoussiéré. Cette régulation se poursuit tout au long de la trachée et des bronches.
- Dans la trachée et les bronches, grâce au transport muco-ciliaire les micro-organismes et particules nocives sont remontés vers l'oropharynx et déglutis. Si la production de mucus est trop importante, ils sont en partie expectorés. Eternuer, se moucher ou tousser sont donc des moyens naturels d'éliminer les sécrétions. Au niveau de la muqueuse des bronches et des bronchioles, les cellules épithéliales constituent d'une part une barrière physique et d'autre part elles participent activement dans le contrôle des mécanismes inflammatoires pour neutraliser les toxines, les virus et les bactéries.

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

#### **IV.1.5 Les muscles respiratoires (14)**

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

#### **IV.1.6 Le fonctionnement du système respiratoire (14)**

L'oxygène, contenu dans l'air, est un gaz indispensable à notre organisme pour vivre. Il permet de produire l'énergie dont les cellules ont besoin pour fonctionner. En contre partie les cellules libèrent un gaz toxique, le dioxyde de carbone, qui doit être éliminé. Le rôle de l'appareil respiratoire est de permettre l'échange d'oxygène et de gaz carbonique entre les alvéoles et le sang contenu dans les capillaires sanguins pulmonaires. Le sang sortant des poumons est enrichi en oxygène et est distribué à l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire d'une double pompe le coeur. Le rôle et le fonctionnement du système respiratoire et du système cardiovasculaire sont étroitement liés. Toute atteinte de l'un de ces systèmes aura des répercussions sur le fonctionnement de l'autre.

##### **IV.1.6.1 La ventilation pulmonaire (14)**

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

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

par la plèvre, ces derniers vont à leur tour se distendre provoquant ainsi une diminution de la pression intra-pulmonaire. Celle-ci devenant inférieure à la pression atmosphérique l'air entre dans les poumons.

A l'expiration, les muscles inspiratoires principaux se relâchent. L'expiration est donc une phase passive sauf lors d'un effort ou lors d'une expiration forcée où les muscles abdominaux se contractent rendant l'expiration active. Cela entraîne une diminution du volume de la cage thoracique. Grâce à la plèvre et à la rétractibilité naturelle du poumon, ces derniers diminuent de volume engendrant une augmentation de la pression intra-pulmonaire. Celle-ci devenant supérieure à la pression atmosphérique, l'air riche en dioxyde de carbone contenu dans les alvéoles est rejetée vers le milieu extérieur.

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

#### **IV.1.6.2 L'hématose (14)**

Les échanges gazeux entre les alvéoles et le sang s'effectuent au niveau des membranes alvéolo-capillaires. Cela permet la transformation du sang non hématosé en sang hématosé. L'oxygène et le dioxyde de carbone diffusent d'un compartiment à un autre au travers de la membrane selon leur gradient de pression. La pression partielle de l'oxygène dans l'air alvéolaire étant supérieure à celle présente dans le sang, l'oxygène diffuse du compartiment alvéolaire vers le sang jusqu'à l'équilibre. Et inversement pour le dioxyde de carbone, sa pression partielle étant supérieure dans le sang par rapport à l'air alvéolaire, le dioxyde de carbone diffuse du sang vers le compartiment alvéolaire.

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

- L'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire afin d'offrir aucune résistance à la diffusion des gaz respiratoires.
- Une surface d'échange étendue (les alvéoles représentent une surface d'environ 150 m<sup>2</sup>).
- Un bon équilibre entre la ventilation et la perfusion dans les alvéoles pulmonaires.

## **IV.2 La physiopathologie**

La BPCO est la conséquence de multiples agressions environnementales dont le tabac est de loin le principal agresseur, survenant dans un contexte de susceptibilité génétique particulier (2).

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

Les modifications de l'architecture normale du poumon touchent tous les compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO c'est-à-dire les bronches, les bronchioles, les alvéoles et la vascularisation pulmonaire. Mais le siège principal de l'obstruction bronchique se trouve au niveau des voies aériennes distales comprenant les bronchioles de moins de 2 mm jusqu'aux alvéoles (17).

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

### **IV.2.1 Mécanismes d'apparition et d'évolution de la BPCO**

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

#### **IV.2.1.1 Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique**

« Le tabagisme induit chez un peu plus de 20% de ceux qui s'y adonnent une réponse inflammatoire anormale du tissu broncho-pulmonaire qui entraînera destruction, remodelage et incapacité fonctionnelle respiratoire ». (18)

##### **IV.2.1.1.1 Immunité innée et adaptative dans l'initiation et la persistance de l'inflammation (19, 2)**

L'inhalation de gaz et de particules nocives au contact de l'épithélium bronchique et alvéolaire provoque l'activation des mécanismes de l'immunité innée pulmonaire et aussi adaptative (19). Les cellules épithéliales des voies aériennes de conduction et les macrophages alvéolaires activés vont alors synthétiser des médiateurs de l'inflammation tels que le leucotriène B4 (LTB4) et des chimiokines dont

l'interleukine 8 (IL-8) (figure 9). Ces deux puissants médiateurs chimiotactiques vont ainsi provoquer le recrutement dans les voies aériennes et le tissu pulmonaire de cellules inflammatoires. Les principales cellules inflammatoires retrouvées chez les patients atteints de BPCO sont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (immunité innée) et les lymphocytes T en particulier CD8+.

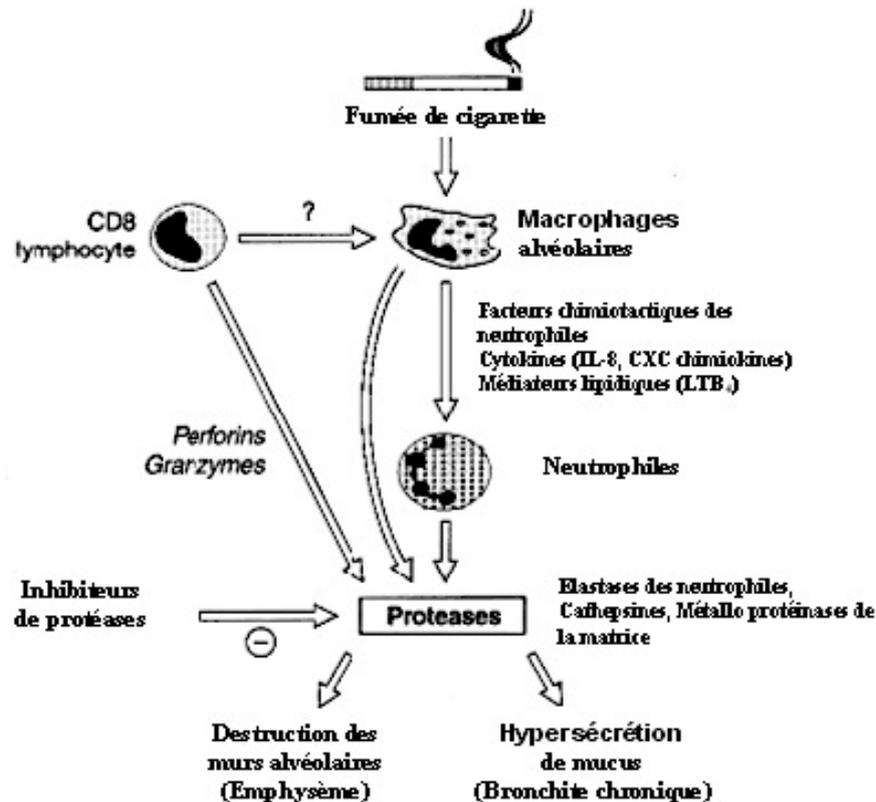


Figure 9. Mécanisme de l'inflammation (18 bis)

**Les macrophages :** Leur nombre est fortement augmenté dans les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire et le lavage broncho-alvéolaire. Leur nombre est corrélé à la sévérité de l'atteinte respiratoire. Ils proviennent des monocytes du sang qui se différencient dans le tissu pulmonaire. Les macrophages sont les cellules centrales de l'inflammation chronique. Une fois activés par les composants de la fumée de cigarette, ils synthétisent et libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), IL-8 et des médiateurs lipidiques (le LTB<sub>4</sub>) permettant de recruter et stimuler d'autres cellules inflammatoires comme les neutrophiles (figure 9) et les lymphocytes. Ils sécrètent aussi des substances cytotoxiques (protéases, radicaux libres) sources de fibrose et de remodelage de la matrice extracellulaire. Les macrophages sont source d'enzymes élastolytiques telles que les cathepsines et les métalloprotéinases (MMP) matricielles. La MMP1 détruit le

collagène, la MMP9 agit sur les fibres élastiques et la MMP12 a une activité très puissante dans la destruction du tissu pulmonaire. (2)

**Les polynucléaires neutrophiles** : Ils sont augmentés dans les expectorations de patients atteints de BPCO. Leur nombre est corrélé à la gravité de la BPCO. Les neutrophiles en libérant des protéases telles que les élastases (élastase neutrophile), des MMP (figure 9), des cathepsines ainsi que des oxydants et des peptides toxiques (les défensives) contribuent très tôt aux altérations tissulaires de la BPCO. L'activité élastase des neutrophiles mesurée dans le sang et dans le lavage broncho-alvéolaire est en effet fortement augmentée chez les patients souffrant de BPCO. (2)

**Les lymphocytes** : ils sont en nombre augmentés dans les voies respiratoires terminales des patients emphysémateux. La population CD8 cytotoxique est particulièrement élevée alors que les CD4 le sont de façons moins marquées. Il est vraisemblable que les lymphocytes CD8 soient attirés dans les tissus pulmonaires par des chimiokines produites par les macrophages, voire les cellules épithéliales. Comme pour les macrophages et les neutrophiles le taux de CD8 est corrélé à la sévérité du syndrome obstructif mais aussi à la sévérité de l'emphysème.

Les cellules T CD8+ une fois activées peuvent provoquer une cytolysse et une apoptose des cellules épithéliales alvéolaires en libérant la perforine (molécule cytolytique utile pour la granzyme), la granzyme (enzyme serine protéase) (figure 9) et le TNF-alpha. Les lymphocytes libèrent aussi différentes cytokines qui vont exercer une activité sur d'autres cellules comme les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes.

D'autres cellules inflammatoires sont présentes comme les éosinophiles dont le rôle dans la BPCO est encore incertain. Contrairement à l'asthme elles ne sont retrouvées que lors des phases d'exacerbation de la BPCO et sous forme dégranulée comme en témoigne la présence de protéines éosinophiliques dans les expectorations.

Les cellules dendritiques sont augmentées dans l'épithélium bronchique et sembleraient contribuer à la pathogénie de la BPCO car ces cellules constitueraient le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Lorsque l'obstruction bronchique est sévère on retrouve en plus des cellules précédemment décrites, des îlots lymphoïdes péri-bronchiolaires composés de lymphocytes B et T témoignant

aussi de l'existence d'une réponse immune acquise. L'infiltration des voies aériennes par les cellules inflammatoires augmente quantitativement avec la sévérité de la BPCO. (19)

#### **IV.2.1.1.2 Inflammation différente de celle de l'asthme (20)**

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

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

Tableau 1. Cellules et médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire de l'asthme et la BPCO (20)

#### **IV.2.1.2 Remodelage des voies aériennes distales (17, 21)**

L'inflammation des voies aériennes est responsable de modifications structurales de tous les compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO : les bronches, les bronchioles, le parenchyme pulmonaire et la vascularisation pulmonaire. Mais le siège principal de l'obstruction bronchique se situe au niveau des bronchioles de diamètre inférieur à 2 mm jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Le rétrécissement du calibre de ces bronchioles, du principalement à l'épaississement de leur paroi et à la présence de bouchons de mucus dans la lumière bronchiolaire, explique la majeure partie de l'obstruction bronchique mesurée par les épreuves fonctionnelles respiratoires chez les patients atteints de BPCO. La perte des attaches alvéolaires de ces bronchioles, due à la destruction des territoires alvéolaires (emphysème), provoque la fermeture prématurée de celles-ci lors de l'expiration forcée et contribue en partie à l'obstruction bronchiolaire (17).

#### IV.2.1.2.1 Atteinte des bronchioles (21, 19, 17)

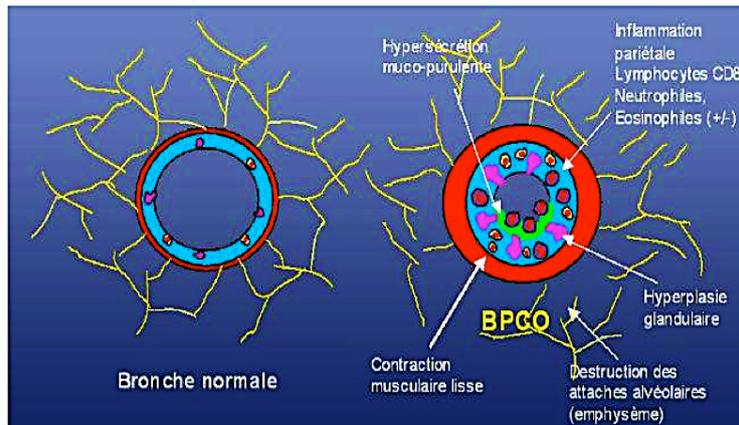


Figure 10. Les composantes de l'obstruction bronchique (21)

##### IV.2.1.2.1.1 Augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchiolaire

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

###### IV.2.1.2.1.1.1 Epithélium bronchiolaire

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

###### IV.2.1.2.1.1.2 Fibrose péribronchiolaire

L'atteinte bronchiolaire est caractérisée par le dépôt de matrice extracellulaire péribronchiolaire (au niveau de la partie externe de la paroi) constitué de fibres épaisses de collagène. Cette fibrose péribronchiolaire contribue significativement à l'épaississement de la paroi bronchiolaire (déterminant important de l'obstruction des bronchioles). Les mécanismes conduisant à la fibrose péribronchiolaire restent mal identifiés. Deux hypothèses sont suggérées :

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

#### **IV.2.1.2.1.2 Augmentation du tonus des muscles lisses**

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

#### **IV.2.1.2.1.3 Hypersécrétion de mucus : bouchons de mucus**

L'hypersécrétion de mucus survient à la fois dans les voies aériennes proximales et dans les voies aériennes distales. L'hypersécrétion de mucus a des conséquences différentes selon la localisation des lésions anatomiques. La sécrétion de mucus dans les voies aériennes proximales par l'épithélium bronchique et les glandes sous muqueuse est associée à la toux et l'expectoration, indépendante de l'obstruction bronchique (elle peut survenir chez des patients ayant ou non une BPCO). Dans les bronchioles de moins de 2mm, la présence de bouchons de mucus contribue à l'obstruction bronchique. La présence de bouchon de mucus dans les bronchioles n'est pas corrélée avec l'existence d'une bronchite chronique.

Ces bouchons de mucus sont formés par l'accumulation de glycoprotéines de haut poids moléculaire, les mucines dont les principales sont MUC5B et MUC5AC et contiennent aussi des cellules inflammatoires. De nombreux stimulus présents chez les patients atteints de BPCO sont responsables d'une hypersécrétion des mucines par l'épithélium bronchiolaire : les médiateurs inflammatoires, les protéases (l'élastase), les oxydants...

#### **IV.2.1.2.1.4 Perte des attaches alvéolaires**

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

#### **IV.2.1.2.2 Atteinte du parenchyme : mécanisme de l'emphysème**

Les lésions du parenchyme sont essentiellement des lésions d'emphysème. Elles sont caractérisées par un élargissement des espaces aériens (au-delà des bronchioles terminales) avec destruction des parois alvéolaires sans fibrose

alvéolaire. Il existe deux principaux types d'emphysèmes qui se distinguent par les zones du tissu pulmonaire qui sont détruites (figure 11) :

- *Emphysème centrolobulaire* : la destruction concerne uniquement le centre du lobule. Présence d'une hypoxémie précoce par effet « shunt » conséquence caractéristique de la présence de zones perfusées mais non ou mal ventilées. Il s'observe plus volontiers chez le tabagisme et/ou bronchitique chronique (1).
- *Emphysème panlobulaire* : l'ensemble des structures du lobule est touché (bronchiole respiratoire, alvéoles). Cette forme d'emphysème est observée notamment au cours du déficit héréditaire en alpha1-antitrypsine. Les conséquences ventilatoires de cet emphysème sont caractérisées par une hypoxémie précoce à l'exercice mais tardive au repos et une hypercapnie plus tardive que dans l'emphysème centrolobulaire. (1)

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

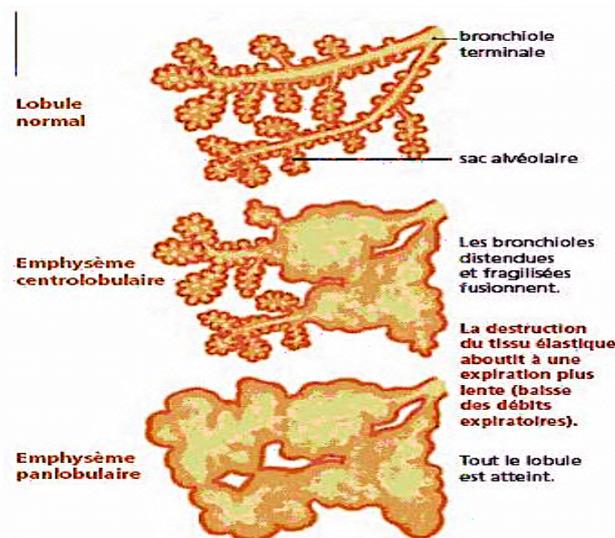


Figure 11. L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire (21)

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

- Le déséquilibre de la balance protéases/anti-protéases : est lié à une augmentation des enzymes protéolytiques (élastase neutrophile,

métalloprotéinases MMP9 et MMP12 de la matrice conjonctive alvéolaire) produites par les cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages) et/ou à un déficit en antiprotéases comme l'exemple de l'alpha1-antitrypsine qui inhibe plusieurs sérine-protéases (l'élastase neutrophile) et dont le rare déficit est responsable d'un emphysème précoce (19, 22).

- Des anomalies au niveau des programmes de survie des cellules épithéliales alvéolaires et/ou des cellules endothéliales. Un déséquilibre entre la prolifération et la mort cellulaire pourrait rendre compte de la pathogénie de l'emphysème. Des phénomènes d'augmentation de l'apoptose et des mécanismes d'auto-immunité (anti-élastine et anti-cellules épithéliales) ont été suggérés pour expliquer ce déséquilibre (19).

#### **IV.2.1.2.3 Atteinte vasculaire (2)**

Il existe une inflammation et une infiltration vasculaire par des lymphocytes CD8+ et des macrophages qui participent au remodelage vasculaire. Certains facteurs endothéliaux favorisent l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et la fibrose des vaisseaux pulmonaires. La destruction du lit vasculaire pulmonaire contribuerait à l'augmentation de la pression dans la circulation pulmonaire.

#### **IV.2.1.2.4 Différences histopathologiques avec l'asthme (tableau 2)**

Les sites des lésions prédominants dans l'asthme et la BPCO sont différents. La plus grande différence observée est la non atteinte du parenchyme pulmonaire dans l'asthme (figure 12).

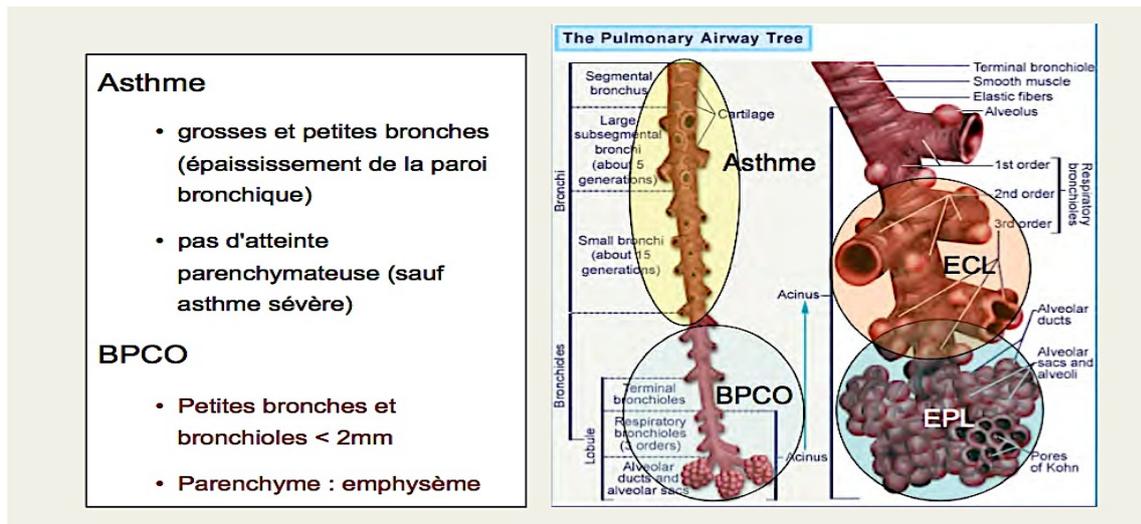


Figure 12. Sites des lésions dominantes dans l'asthme et la BPCO (20)

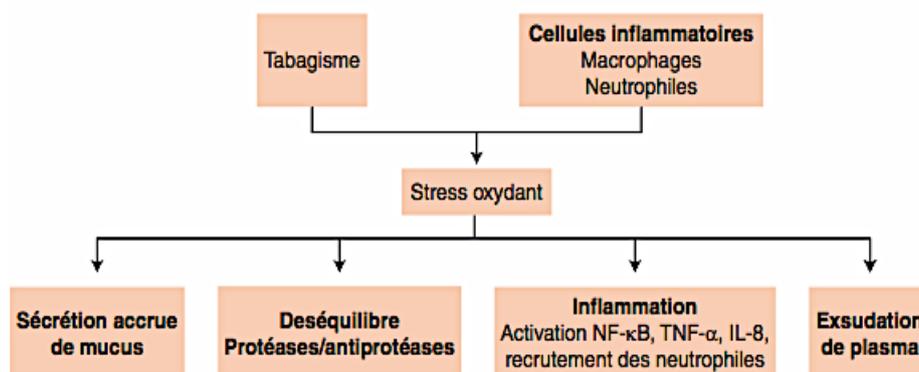
	<b>Asthme</b>	<b>BPCO</b>
Inflammation sous muqueuse	Infiltration éosinophiles et mastocytes	Lymphocytes CD8+++, éosinophiles+, neutrophiles+++
Epaississement paroi voies aériennes	Grosses et petites voies aériennes	Prédominance petites voies aériennes
Epithélium	Fragile, dénudé	Métaplasie épidermoïde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

Tableau 2. Résumé des différences histopathologiques majeures dans l'asthme et la BPCO (20)

#### IV.2.1.3 Rôle du stress oxydatif

Le stress oxydatif représente un déséquilibre de la balance entre agents oxydants et antioxydants et ce au bénéfice des oxydants. Il tient une place importante dans la physiopathologie de la BPCO. Les oxydants, espèces oxygénées et azotées hautement réactives, exercent des effets délétères du fait de l'oxydation de protéines, des lipides, et de l'acide désoxyribonucléique. Les principaux sont pour l'oxygène : l'anion superoxyde  $O_2^-$ , le radical hydroxyle  $OH^\bullet$  et pour l'azote : l'oxyde

nitrique ( $^{\circ}\text{NO}$ ) et le dioxyde d'azote ( $^{\circ}\text{NO}_2$ ). Les radicaux libres d'oxygène et d'azote peuvent donner naissance à des espèces non radicalaires mais également réactives comme le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), l'acide hypochlorique ( $\text{HOCl}$ ) et les peroxynitrites ( $\text{ONOO}^-$ ). Ces oxydants proviennent en forte concentration de la fumée de cigarette (figure 13). D'autres sont générés par les particules inhalées ou libérés par les cellules inflammatoires activées telles que les macrophages et les neutrophiles (figure 13). L'inflammation joue un rôle important dans la genèse du stress oxydatif pulmonaire. Pour s'opposer aux oxydants, un système d'antioxydants est présent dans l'organisme, y compris dans le poumon : mucines, acide urique, vitamine C, albumine et glutathion réduit. Mais ce système antioxydant semble dépassé chez les patients atteints de BPCO. En effet, de nombreuses analyses ont relevé une nette augmentation des espèces réactives de l'oxygène au niveau des voies aériennes chez les fumeurs et chez le patient avec une BPCO, ainsi qu'une augmentation de produits de peroxydation des lipides. Ces augmentations sont encore plus marquées pendant les exacerbations (2,19)



<sup>116</sup> Figure 13. Rôle du stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO (2)

L'intensité et la persistance sur le long terme du stress oxydatif (19) peuvent être responsables de plusieurs actions néfastes sur les poumons (figure 13) et sembleraient être impliquées dans le phénomène de corticorésistance rencontré dans la BPCO :

- **Actions directes :**

Les oxydants sont impliqués dans l'hypersécrétion de mucus, l'altération de la clairance muco-ciliaire (avec des risques infectieux augmentés), la destruction de la

matrice extracellulaire et l'altération de la production d'élastine (emphysème) et l'apoptose des cellules endothéliales.

- **Actions indirectes :**

Il joue un rôle dans l'initiation et l'aggravation des phénomènes inflammatoires avec l'activation du facteur de transcription nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) qui induit la production du TNF- $\alpha$  et de chimiokines (interleukine 8). Et il participe au déséquilibre protéase/antiprotéase en activant des protéases et plus particulièrement les métalloprotéinases. (2)

- **La corticorésistance** (figure 14) :

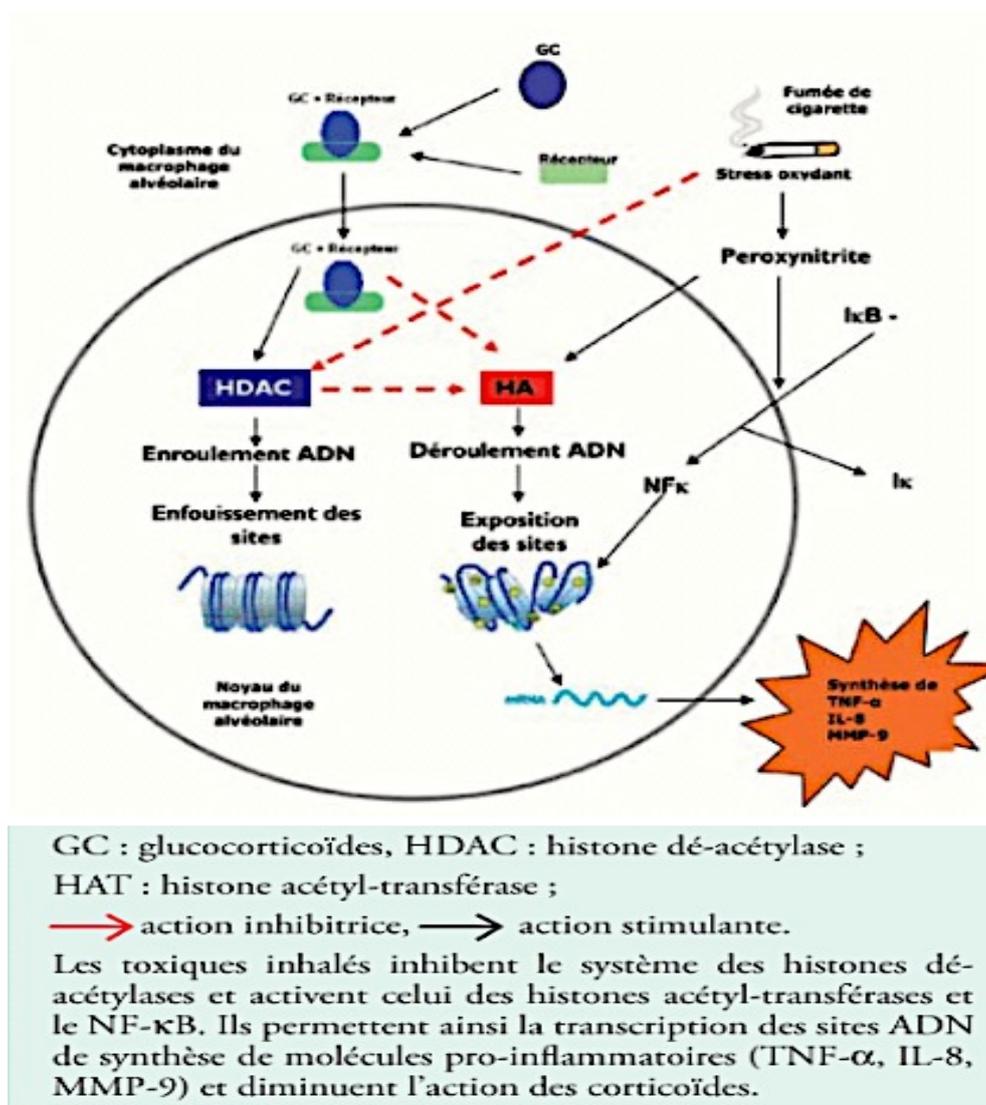


Figure 14. Mécanisme de corticorésistance dans la BPCO d'après Barnes P.J (23bis)

Le système enzymatique histone acétyl-transférase (HAT)/histone dé-acétylase 2 (HDAC2) est un mécanisme important qui intervient dans la régulation de la transcription de gènes codant pour les protéines de l'inflammation (voie NF- $\kappa$ B). L'acétylation des histones via la HAT permet de dérouler les séquences d'ADN codant les gènes pro-inflammatoires qui sont alors accessibles aux facteurs de transcription. Tandis que la HDAC2 intervient dans l'enroulement des séquences d'ADN, empêchant la synthèse de ces protéines inflammatoires. Au cours de l'inflammation, on observe une réduction de l'activité de l'HDAC2 et une augmentation de l'activité de HAT. Or, les corticoïdes ont la capacité de restaurer l'activité de la HDAC2 par rapport à celle de la HAT vraisemblablement par l'inhibition du NF- $\kappa$ B, renforçant ainsi leur rôle anti-inflammatoire. Mais d'après des études, la diminution de l'activité HDAC 2 présent au sein du tissu pulmonaire des patients atteints de BPCO n'est pas restaurée par l'activité des corticoïdes. Cette résistance aux corticoïdes de l'inflammation rencontrée chez certains patients atteints de BPCO serait due d'après les études de Barnes à une persistance du déséquilibre du système enzymatique histone HAT/HDAC2, avec une diminution de l'activité de l'HDAC2, engendrée par des médiateurs du stress oxydatif (23, 23bis).

#### **IV.2.1.4 De l'inflammation pulmonaire à l'inflammation systémique** (18)

Il est reconnu actuellement que l'inflammation dans la BPCO n'est pas limitée au poumon. D'ailleurs l'inflammation systémique augmente avec le temps et les exacerbations de BPCO. En 2004, le groupe de Vancouver a publié une revue systématique et méta-analyse qui établissait que chez les patients atteints de BPCO les taux plasmatiques de protéine C réactive (CRP), de fibrinogène, les leucocytes circulants et les taux sériques de TNF- $\alpha$  étaient en moyenne plus élevés que dans les groupes témoins de sujets en bonne santé, non obstructifs, fumeurs ou pas. Mais une autre étude du groupe de Maastricht a montré que seuls 60% des patients BPCO en état stable présentaient une élévation de ces marqueurs de l'inflammation dans le sang. Cela signifie que la BPCO n'est pas toujours associée à une inflammation systémique. Et qu'une susceptibilité génétique serait à l'origine de l'association d'une telle inflammation à la BPCO chez certains patients. De plus

l'élévation de certains marqueurs de l'inflammation dans le sang comme la CRP peut être due à l'expression de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires.

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

- Le passage direct des gaz ou particules toxiques dans la circulation lors de leur inhalation.
- L'augmentation du travail respiratoire entraînant une production accrue de cytokines par le diaphragme, capables d'activer et de recruter les cellules mononuclées.
- De même, l'hypoxie tissulaire peut entraîner le développement d'un processus inflammatoire.

## **IV.2.2 Conséquences physiologiques**

### **IV.2.2.1 De l'obstruction bronchique à la dyspnée**

Le trouble ventilatoire obstructif caractéristique de la BPCO est défini par une limitation des débits aériens expiratoires. Cette limitation des débits expiratoires est liée à l'augmentation des résistances des débits aériens au travers de l'arbre bronchique et à une diminution de l'élastance pulmonaire, c'est-à-dire des forces élastiques exercées par le parenchyme pulmonaire sur les bronchioles pour les maintenir ouvertes (2). Les bronchioles ont tendances à se fermer anormalement lors de l'expiration. Celle-ci va être responsable d'une distension pulmonaire. En effet, lorsque le sujet a besoin de ventiler plus intensément, les débits d'air qui traversent les bronches doivent être augmentés. Or, le sujet ne peut pas augmenter ses débits, il va donc ventiler à des volumes pulmonaires plus hauts (distension dynamique). Cette distension permet donc de compenser la réduction des débits expiratoires mais au prix d'une augmentation de charge des muscles inspiratoires en particulier du diaphragme (24).

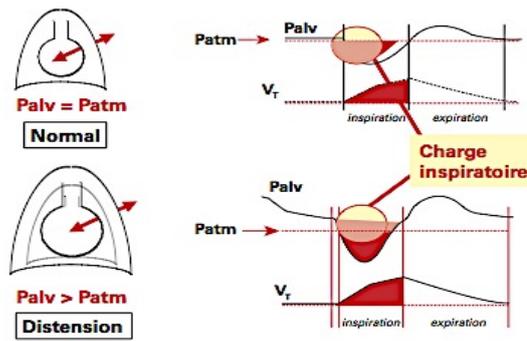


Figure 15. Conséquence mécanique de la distension au cours de la BPCO (24)

La distension implique qu'à la fin d'une expiration le système respiratoire n'est pas revenu à son volume dit de relaxation (correspondant à l'équilibre des pressions alvéolaire et atmosphérique). La pression alvéolaire devient supérieure à la pression atmosphérique et on parle alors de pression positive de fin d'expiration (PEEP) (figure 15). Les muscles inspiratoires doivent surmonter cette PEEP en début d'inspiration avant que leur contraction ne permette l'entrée d'un volume d'air. Cette charge inspiratoire supplémentaire ainsi que la réduction des capacités mécaniques fonctionnelles du diaphragme vont être responsables de dyspnée et d'une limitation de la capacité d'exercice (24).

#### IV.2.2.2 Altérations des échanges gazeux et complications (7, 2)

Les lésions bronchiolaires et l'emphysème entraînent d'une part une désynchronisation entre la ventilation et la perfusion des alvéoles avec notamment l'apparition de zones perfusées, mal ventilées avec diminution des rapports ventilation/perfusion (effet shunt) et d'autre par une diminution de la surface d'échanges alvéolocapillaires. Ceux-ci vont entraîner une hypoxémie. Lorsque l'hypoxémie devient sévère et permanente on parle d'insuffisance chronique respiratoire et une hypercapnie peut se manifester.

Des mécanismes d'adaptation tels qu'une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires et une augmentation de la viscosité sanguine (polyglobulie) se mettent en place pour compenser l'hypoxie alvéolaire. Lorsque l'hypoxémie devient chronique, la vasoconstriction hypoxémique, l'inflammation vasculaire et la destruction emphysémateuse du lit vasculaire pulmonaire vont entraîner une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire et être à l'origine d'une complication fréquente de la BPCO : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

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

## **V Diagnostics**

### **V.1 Signes cliniques**

#### **V.1.1 Toux et expectorations (25, 26)**

Les principaux symptômes se limitent longtemps à la présence d'une toux productrice quotidienne plutôt matinale associée à une expectoration. Ces symptômes de bronchite chronique doivent alerter notamment chez un individu fumeur et âgé de 40 ans et plus. Mais ils sont inconstants et souvent négligés par le fumeur. Et, il est important de rappeler que « l'existence d'une bronchite chronique n'est pas synonyme de BPCO : le pourcentage de patients atteints de BPCO sans toux ni expectoration varie de 26 à 90% selon les études » (26).

#### **V.1.2 La dyspnée (27)**

La BPCO se caractérise par une dyspnée évoluant à bas bruit et longtemps négligée par le patient et son entourage. Elle apparaît à un stade plus avancé de la BPCO. D'abord présente à l'effort physique, elle connaît une aggravation progressive, limitant le patient dans ses activités quotidiennes, puis elle s'installe au repos. La dyspnée est un des facteurs principaux du handicap au cours de la BPCO altérant considérablement la qualité de vie.

De nombreux questionnaires permettent d'évaluer la dyspnée dont les échelles visuelles analogiques, l'échelle de Borg utilisées lors des tests d'exercice et les échelles catégoriques simple (Medical Research Council (MRC), échelle mMRC (Modified Medical Research Council), échelle New York Heart Association (NYHA)) et complexes (BDI : Baseline Dyspnea Index) utilisées pour quantifier la dyspnée dans la vie quotidienne. La plus utilisée dans la BPCO reste l'échelle du mMRC (tableau 3) basée sur la progression de la dyspnée d'effort.

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

Tableau 3. Echelle de dyspnée du mMRC ou échelle de Sadoul (28)

### **V.1.3 Les exacerbations (29)**

Les symptômes de fond de la maladie peuvent fluctuer, notamment lors des exacerbations, définies en 2006 par les experts du GOLD et adoptées par la communauté médicale : « Une exacerbation est un événement caractérisé par une modification plus importante que les variations quotidiennes habituelles de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations chez un patient atteint de BPCO. Cette modification est de survenue aiguë et peut justifier une modification du traitement de fond. ».

IL s'agit d'un mode fréquent de découverte de la maladie, responsable d'hospitalisation avec une altération importante de la qualité de vie et d'une mortalité variable selon la sévérité de la BPCO.

### **V.1.4 Autres symptômes (27)**

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

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

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

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

Encore plus tardivement et notamment lors des exacerbations on peut mettre en évidence :

- Un signe de Hoover témoignant d'une distension sévère.
- Des signes d'hypercapnie, d'hypertension pulmonaire, d'insuffisance ventriculaire droite (oedèmes des membres inférieurs).

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

## **V.2 Exploration fonctionnelle respiratoire**

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont essentielles dans le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la BPCO.

### **V.2.1 La spirométrie**

#### **V.2.1.1 Le principe**

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif caractérisé par un rapport VEMS/CV post-bronchodilatateur appelé coefficient de Tiffeneau inférieur à 70%. La chute du rapport VEMS/CV est un indice précoce et sensible de la BPCO. L'examen clé pour mettre en évidence ce trouble est la spirométrie. Elle va permettre de détecter ce trouble ventilatoire obstructif en mesurant les débits aériens et les volumes pulmonaires mobilisables (figure 16). Elle explore le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) lors d'une expiration forcée et la capacité vitale forcée (CVF) ou la capacité vitale lente CVL qui est mesurée au cours d'une expiration prolongée mais non forcée. Pour plus de simplicité, la capacité vitale prise en compte dans les recommandations est la CVF. Mais lors d'une expiration forcée, en présence d'une obstruction bronchique sévère, il existe un risque de surestimation du rapport VEMS/CV (donc de sous-estimation

de l'obstruction bronchique). L'expiration forcée peut diminuer la CV en provoquant un collapsus des petites voies aériennes. Tandis que dans les manœuvres lentes le collapsus est limité. D'ailleurs le véritable coefficient de Tiffeneau est le rapport VEMS/CVL. C'est pour cela que chez le pneumologue la mesure de la CVL est aussi mesurée chez les patients BPCO (3, 30).

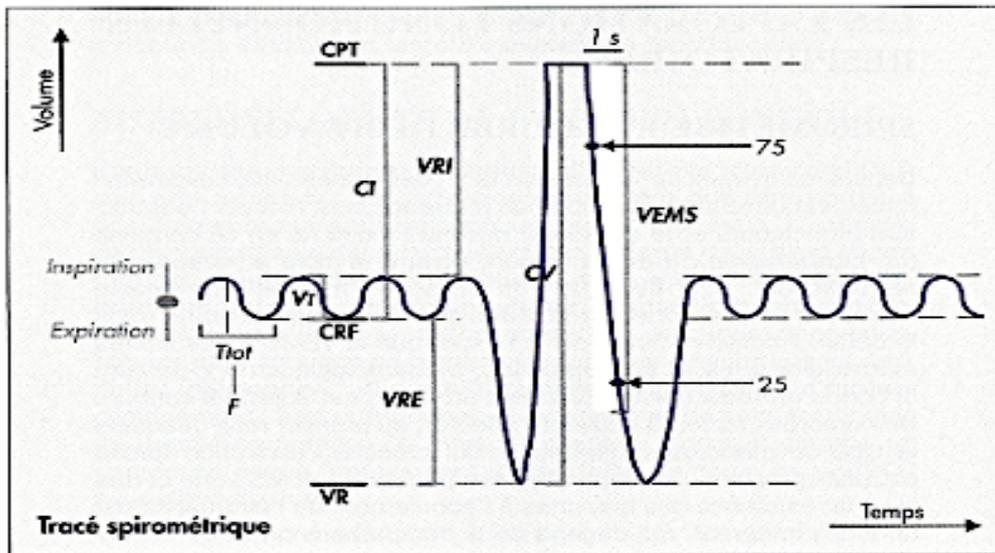


Figure 16. Tracé spirométrique représentant volumes et capacités pulmonaires en fonction du temps lors d'une inspiration et expiration forcées (31)

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

- Capacité pulmonaire totale (CPT) = Volume d'air présent dans les poumons après une inspiration maximale = CV + VR.
- Les repères 75 et 25 indiquent 75% et 25% de la CV à l'expiration.

IL est désormais possible de mesurer un autre paramètre le volume expiratoire maximal en 6 secondes (VEM6) correspondant à la durée de l'expiration standardisée à six seconde à la place de la CVF. Le rapport VEMS/CVF est remplacé par le rapport VEMS/VEM6. Il constitue un paramètre unique, fiable et reproductible. Il a été validé pour la réalisation d'études de dépistage et de détection précoce de la BPCO avec une sensibilité de 94% à 95% et une spécificité de 93,1% à 97,4% (32). La mesure du VEM6 est moins contraignante et moins dangereuse que celle de la CVF pour plusieurs raisons :

- La durée d'expiration est standardisée : si le bip des 6 secondes est atteint, la durée de mesure est correcte.
- Le mode d'interprétation est simple, sans nécessité de rapporter la valeur mesurée à une théorique. Un code couleur (vert, jaune ou rouge) permet d'apprécier la sévérité de l'obstruction.
- On a moins de risque que le patient face un malaise du à l'effort à fournir moins important par rapport à la mesure de la CVF (32)

Grâce à ce nouveau paramètre on peut mesurer le souffle plus facilement en ambulatoire avec des mini-spiromètres électroniques tels que PIKO-6, NEO-6. Bien que ces appareils soient performants pour suspecter une BPCO il est indispensable que l'utilisateur de cette appareil suive une formation minimale (nombre de mesures inexploitable peut atteindre 50%) et de confirmer l'obstruction bronchique par une spirométrie complète chez un pneumologue afin de poser le diagnostic de BPCO (33)

#### **V.2.1.2 Déroulement de l'examen d'une spirométrie forcée**

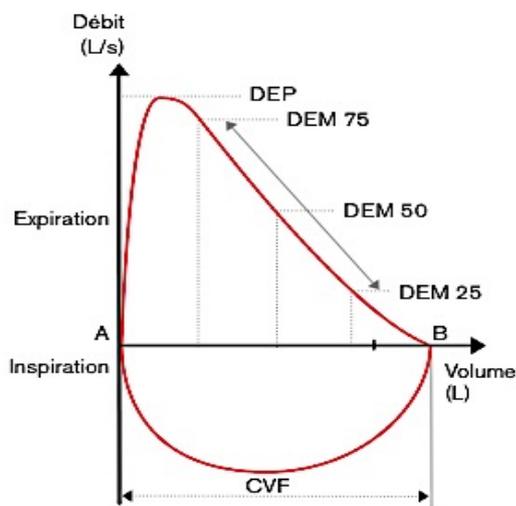
Afin d'obtenir des résultats fiables une bonne préparation du test est d'une importance cruciale. La spirométrie forcée est un exercice dynamique exigeant un effort important et une coopération indispensable de la part du patient. Il est indispensable d'expliquer la manœuvre très clairement au patient. Au cours de cette

manœuvre le sujet doit inspirer au maximum puis souffler le plus fort, le plus vite et le plus longtemps possible en gardant le thorax bien droit. On peut aller jusqu'à huit essais pour obtenir trois essais corrects. Les résultats de la spirométrie sont comparés aux valeurs théoriques ou prédites, qui sont calculées en partant de l'âge, du sexe, de la taille et du groupe ethnique du patient.

### V.2.1.3 Interprétation de la courbe débit/volume

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

- Sans atteinte respiratoire



DEP = débit expiratoire de pointe

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

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

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

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

Figure 17. Courbe débit/volume d'un sujet normal (31 bis)

- Syndrome obstructif chronique :

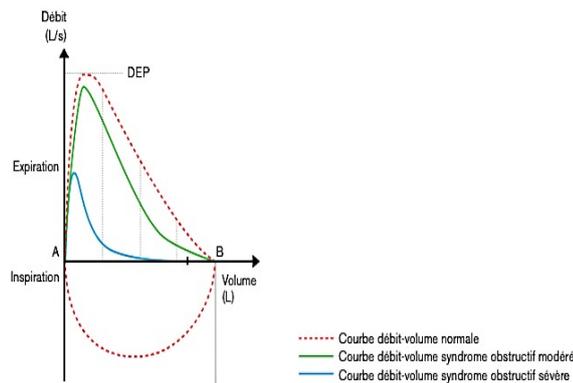


Figure 18. Courbe débit/volume d'un sujet BPCO (31 bis)

Plus le syndrome obstructif est important plus la courbe se creuse (concavité marquée en fin d'expiration) qui correspond à la chute des débits expiratoires après le DEP lors de l'expiration forcée. Les débits expiratoires sont très réduits en fin d'expiration (Figure 15 courbe verte et bleue). Le DEP est aussi diminué mais il faut se méfier puisque dans certaines formes débutantes d'obstruction le DEP est normal et sous-estime la gravité de l'obstruction. C'est pour cela que le débitmètre de pointe ne peut pas se substituer à la spirométrie dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de la BPCO.

#### V.2.1.4 La réversibilité de l'obstruction bronchique (30)

La définition de la BPCO inclut l'absence de réversibilité importante de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs. Le test de réversibilité doit donc être effectué lors du bilan initial de la BPCO. Le VEMS pris pour référence est celui obtenu après le test de réversibilité (VEMS post bronchodilatateur). Le test est pratiqué chez un patient n'ayant plus pris de bronchodilatateur de courte durée d'action inhalé depuis 6 heures ou 12 heures voir 24 heures pour les bronchodilatateurs de longue durée d'action. Le VEMS et la CVF sont mesurés avant et 15 à 30 min après la prise de bronchodilatateurs d'action rapide. On parle de réversibilité significative si le VEMS augmente :

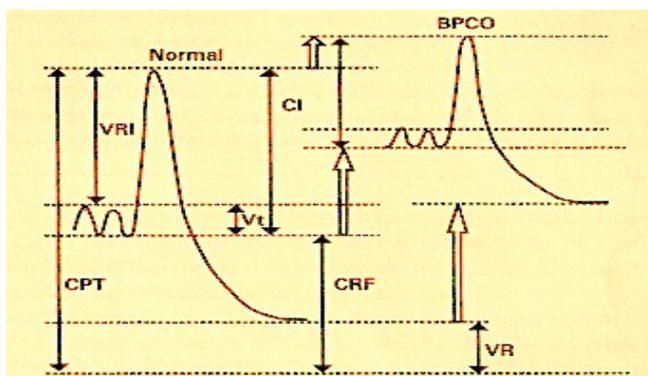
- De plus de 200ml par rapport à la valeur initiale
- Et de plus de 12% par rapport à la valeur initiale

Chez la grande majorité des patients BPCO la réversibilité de l'obstruction bronchique est minime ou absente contrairement à l'asthme. Il se peut que dans

certains cas la réversibilité atteint les critères de significativité mais en aucun cas le VEMS se normalise dans la BPCO par opposition à l'asthme. C'est pour cela qu'une réversibilité positive n'exclut pas le diagnostic de BPCO.

### V.2.2 La pléthysmographie ou la technique de dilution à l'hélium (30)

Ces deux techniques permettent la mesure des volumes non mobilisables comme le volume résiduel qui correspond au volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée afin de déterminer la CRF et la CPT (figure 19). Cette mesure permet d'évaluer le degré de distension pulmonaire et de quantifier l'air piégé. Dans la BPCO on a une augmentation des volumes non mobilisables au dépend de la capacité vitale (modification des rapports volumes mobilisables et non mobilisables). La conséquence est une diminution de la capacité inspiratoire.



Les flèches larges de gauche à droite montrent l'élévation de la CPT, CRF et VR lors d'une BPCO

Figure 19. Courbes spirométriques volume/temps : réduction de la capacité inspiratoire dans la BPCO (33)

La pléthysmographie représente la méthode de référence en cas de BPCO. Elle calcule les volumes pulmonaires à partir des variations de pression enregistrées dans une cabine étanche dans laquelle le patient est placé.

### V.2.3 Diffusion du CO

La mesure de la diffusion du CO permet de quantifier l'étendue des lésions emphysémateuses. Cet examen est effectué par pléthysmographie (2).

## V.3 Examens complémentaires (2, 34, 31)

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

- *La mesure des gaz du sang artériel* : Rappelons que la BPCO est de loin la première cause d'insuffisance respiratoire, laquelle est définie par une hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) persistante, non réversible sous traitement. Cette mesure est souhaitable chez les malades les plus sévères lorsque le VEMS est inférieur à 50% de la valeur prédite ou en présence de signes cliniques qui orientent vers l'existence d'une insuffisance respiratoire (cyanose) ou d'une insuffisance cardiaque droite (oedèmes francs des membres inférieurs).
  
- *Les épreuves d'effort* :
  - *Sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant* : cette épreuve permet de dissocier le ou les facteurs limitant de l'effort, qu'ils soient cardiaques, respiratoires ou musculaires périphériques et de déterminer les causes d'une dyspnée. Elle est notamment pratiquée lorsqu'on envisage un réentraînement à l'effort.
  - *Test de marche de 6 minutes* : est une épreuve où l'on détermine la distance maximale qu'un sujet est capable de parcourir en 6 minutes. Cette distance est ensuite rapportée à des valeurs de référence. Ce test est simple à réaliser et il est bien reproductible. La distance parcourue permet de quantifier les répercussions globales d'une insuffisance respiratoire et de son évolution sous traitement. C'est aussi un des paramètres déterminant de l'espérance de vie.
  
- *La radiographie pulmonaire* : Elle a peu d'intérêt diagnostique. Dans les stades avancés de la BPCO elle permet de mettre en évidence la distension avec un thorax en tonneau et l'aplatissement des coupes diaphragmatiques. Elle est indispensable chez un malade atteint de BPCO pour rechercher un carcinome bronchique et/ou une cardiopathie associées.
  
- *La tomodensitométrie thoracique* : Elle renseigne sur l'étendue des lésions d'emphysème et de bronchectasies. Elle n'a pas lieu d'être systématique mais est utile en cas de doute diagnostique, d'indication chirurgicale ou dans les formes sévères.

- *L'échographie cardiaque* : elle doit être systématique lorsque le VEMS est inférieure à 50% de la valeur prédite. Cet examen cherche chez les sujets hypoxémiques ou très dyspnéiques :
  - Des signes d'hypertension pulmonaire
  - Une insuffisance ventriculaire gauche
  
- *Le dosage d'alpha1-antitrypsine* : est indiqué lorsqu'un emphysème est mis en évidence :
  - Dans les BPCO précoces (inférieur à 40 ans)
  - En cas d'antécédents familiaux d'emphysème
  - Chez les personnes n'ayant pas ou peu fumé

#### **V.4 Diagnostic différentiel (31)**

Les autres causes possibles d'obstruction bronchique non ou peu réversibles sont :

- *L'Asthme* : il peut être difficile de faire la différence entre un asthme sévère et une BPCO. Les deux maladies coexistent fréquemment chez un même individu. L'asthme doit être évoqué dès qu'il existe une réversibilité significative de l'obstruction bronchique (test aux bronchodilatateurs) ou des éléments évocateurs d'asthme ou d'allergie dans l'histoire clinique. Un autre test aux corticoïdes peut être utilisé pour différencier l'asthme de la BPCO. Il consiste en l'administration de corticoïdes par voie orale à la posologie de 0,5mg/kg/jour durant deux à trois semaines afin de vérifier la réversibilité de l'obstruction bronchique. Mais certaines formes sévères ou vieilles d'asthme dans lesquelles le caractère réversible de l'obstruction disparaît ne peuvent en pratique pas être distinguées de la BPCO si le patient est ou a été fumeur.
- *Les bronchectasies* (dilatation des bronches)
- *L'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose et de la tuberculose*
- *Certaines formes d'insuffisance cardiaque gauche*

## **VI Classification et évaluation de la sévérité de la BPCO**

La classification de la BPCO repose sur les résultats du VEMS et du rapport VEMS/CV après inhalation d'un bronchodilatateur. Celle actuellement recommandée par la SPLF et tirée des recommandations de 2007 de GOLD ne tient plus compte du

stade 0 qui correspondait aux symptômes de bronchite chronique (toux et expectoration) sans obstruction bronchique (VEMS/CV $\geq$ 70%). En effet, un patient qui ne présente pas ces symptômes peut tout de même être atteint d'un trouble ventilatoire obstructif.

Stades	Obstruction bronchique VEMS/CVF<70%	VEMS
I	légère	VEMS $\geq$ 80% de la valeur prédite*
II	modérée	50% $\leq$ VEMS<80% de la valeur prédite*
III	sévère	30% $\leq$ VEMS<50% de la valeur prédite*
IV	Très sévère	VEMS<30% de la valeur prédite* ou VEMS<50% de la valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

Tableau 4. Classification de la BPCO en stade de sévérité d'après les recommandations Gold 2007 repris par la SPLF (35)

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

Bien que l'intensité des symptômes soit mal corrélée avec les stades de sévérité de la classification spirométrique de la BPCO, les symptômes cliniques et leur intensité doivent être pris en compte notamment la dyspnée et la diminution de la capacité d'exercice pour évaluer le degré de sévérité de la BPCO.

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

- Au stade I, les patients ne sont habituellement pas dyspnéiques
- Au stade II, il existe fréquemment une dyspnée d'effort souvent méconnue
- Au stade III, les patients présentent le plus souvent une dyspnée avec une diminution de la capacité d'exercice, une fatigue, parfois associées à des épisodes d'exacerbation répétés ayant un impact sur leur qualité de vie à l'origine d'un handicap important.

- Au stade IV, la qualité de vie est très altérée. Il existe une dyspnée au moindre effort ou une dyspnée de repos avec insuffisance respiratoire chronique. Les exacerbations représentent un danger vital. (35)

D'autres facteurs pronostiques, que la fonction respiratoire basée sur la mesure du VEMS et la dyspnée, ont été mis en évidence et doivent être pris en compte pour juger de la sévérité de la BPCO. D'où la mise au point d'un index BODE (body obstruction, dyspnea, exercise) qui prend en compte 4 composantes de la maladie : l'indice de masse corporelle (IMC), le degré d'obstruction évalué sur le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique, le score de dyspnée du mMRC et la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes. L'index fournit un score sur dix points, le risque de mortalité à 4 ans augmente avec le quartile dans lequel se situe le score obtenu (figure 20) (35).

Tous les critères intégrés dans cet index permettent de prendre en compte simultanément les aspects ventilatoires et généraux de la maladie. Mais le score de l'index BODE est plus difficile à calculer que le simple VEMS et il ne prend pas en compte la valeur pronostique des autres comorbidités (1).

<b>Additionner les points par item pour obtenir le score</b>				
<b>Points</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>VEMS (%)</b>	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
<b>Distance en 6 min (m)</b>	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
<b>Dyspnée (MRC)</b>	0-1	2	3	4
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	> 21	≤ 21		
<b>Mortalité selon le score</b>				
<i>Quartiles</i>	<i>Score</i>	<i>Survie à 52 mois</i>		
1	0-2	85 %		
2	3-4	70 %		
3	5-6	60 %		
4	7-10	20 %		

VEMS : volume expiratoire maximal-seconde ; IMC : indice de masse corporelle ; MRC : Medical Research Council.

Figure 20. Index BODE (1)

Une nouvelle classification a été proposée selon les recommandations du GOLD 2011 afin de mieux évaluer et prendre en charge les patients BPCO. Cette classification prend justement en compte l'expression clinique de la BPCO. Le niveau de dyspnée évalué sur l'échelle mMRC, la qualité de vie évaluée sur le score de CAT

(annexe 3) et le nombre d'exacerbations sur une année sont combinés au degré de diminution du VEMS.

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

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

Tableau 5. Nouvelle classification de la BPCO selon les recommandations GOLD 2011 (36)

Stades	VEMS
GOLD 1 : légère	VEMS > 80% du VEMS prédit
GOLD 2 : modérée	50% < VEMS < 80% du VEMS prédit
GOLD 3 : sévère	30% < VEMS < 50% du VEMS prédit
GOLD 4 : très sévère	VEMS < 30% du VEMS prédit

Tableau 6. Classification de la BPCO selon le VEMS d'après recommandation GOLD 2011 (36)

La notion de « risque » renvoie essentiellement au risque d'exacerbations.

La qualité de vie liée à la santé est une notion très importante pour évaluer l'impact de la BPCO et juger de l'efficacité de la prise en charge de la maladie sur la vie quotidienne du patient. Plusieurs questionnaires spécifiques aux maladies respiratoires sont disponibles pour mesurer la qualité de vie comme le Saint

George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (annexe 2). Ce questionnaire permet une bonne évaluation valide et standardisée mais il est long et difficile à utiliser dans la pratique clinique quotidienne (38). On l'utilise dans les études cliniques pour évaluer l'impact des traitements sur la qualité de vie des patients. D'autres questionnaires plus courts et plus faciles d'utilisation sont apparus comme le CAT (COPD Assessment Test) (39) (annexe 4). Mais, des études sont encore nécessaires pour valider la reproductibilité et la sensibilité de ce test aux variations de l'état de santé respiratoire des patients (39bis).

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

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

Et au vu de toutes ces limites, la SPLF préfère actuellement ne pas prendre en compte la nouvelle classification issue des recommandations de GOLD 2011. (40)

## **VII Histoire naturelle de la maladie (figure 21)**

Le déclin accéléré du VEMS continu tant que le tabagisme est poursuivi, mais il peut retrouver un rythme normal lorsqu'il est interrompu. Les exacerbations accélèrent l'évolution de la BPCO, des cercles vicieux se constituent : le malade réduit son activité physique en raison de sa gêne respiratoire, ce qui conduit à un déconditionnement des muscles squelettiques qui majore la dyspnée. De même, la réduction d'activité entraîne un retentissement psychologique qui majore à son tour les symptômes. De multiples comorbidités, peuvent aggraver le retentissement de la BPCO ou voir leurs propres conséquences aggravées par celle-ci. Et à terme une

insuffisance respiratoire chronique apparait. Celle-ci altère très fortement la qualité de vie du patient et est responsable du décès du patient (33).

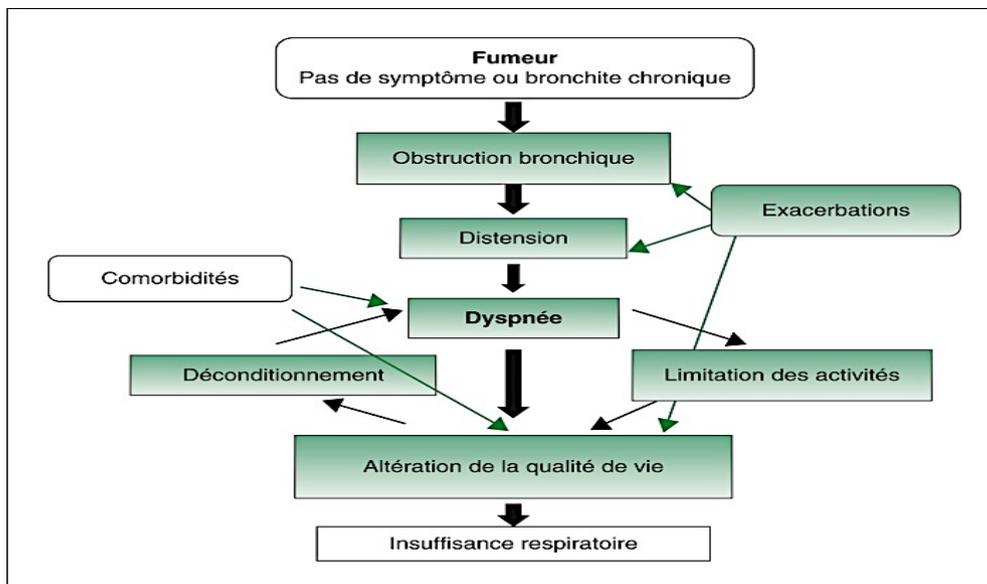


Figure 21. Histoire naturelle de la BPCO (41)

## VIII Maladie systémique et comorbidités (42, 43, 44)

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

### ➤ La dysfonction musculaire périphérique

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

Elle s'explique par la dyspnée d'effort responsable d'une limitation des activités quotidiennes et d'un déconditionnement musculaire et l'existence d'une myopathie. La nature et les mécanismes physiopathologiques (inflammation, stress oxydant) explicatifs de cette myopathie restent à élucider.

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

➤ **La dénutrition**

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

➤ **Les pathologies métaboliques**

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

➤ **La dépression et l'anxiété :**

Elles seraient liées directement à la maladie et au syndrome anxio-dépressif souvent retrouvé dans la BPCO. Le poids d'une pathologie souvent ancienne et invalidante, l'altération des capacités fonctionnelles, la baisse de la qualité de vie, l'anxiété de la dyspnée et de l'avenir sont autant de facteurs qui peuvent les expliquer. Les troubles anxieux et dépressifs altèrent la qualité de vie des patients BPCO. Ils aggravent les sensations de fatigue, dégradent la tolérance à l'effort, nuisent à l'observance et multiplient le risque d'exacerbation.

➤ **L'ostéoporose :**

La prévalence est significativement plus élevée dans la BPCO comparativement à une population de sujets sains ou de patients atteints d'autres maladies chroniques. La sédentarité, l'inflammation systémique, la dénutrition, l'utilisation des corticostéroïdes au long cours et l'âge sont reconnus comme des facteurs de risque d'ostéoporose et de baisse de la densité minérale osseuse dans cette population. Elle peut aggraver le pronostic en favorisant des fractures en relation avec le système respiratoire (vertèbres, côtes) qui peuvent diminuer les capacités respiratoires.

➤ **Affections cardiovasculaires :**

Les pathologies cardiovasculaires sont des comorbidités majeures dans la BPCO. Elles sont une cause fréquente de décès dans cette population. On retrouve l'insuffisance cardiaque droite (conséquence de l'hypertension artérielle pulmonaire), les maladies coronariennes athérosclérotiques (le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire majeure notamment d'athérosclérose), les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies cardiaques.

➤ **L'anémie**

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

➤ **Cancers :**

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

➤ **Dysfonction sexuelle :**

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

# **Partie II**

## **Prise en charge thérapeutique de la BPCO**

## **I Les objectifs (35)**

- réduire la mortalité
- limiter le handicap en soulageant les symptômes, en améliorant la tolérance à l'exercice et la qualité de vie
- réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations
- ralentir la dégradation progressive de la fonction respiratoire
- diminuer le risque de complications (IRC, HTAP)
- limiter l'impact des comorbidités
- minimum d'effets indésirables des traitements

## **II Les moyens thérapeutiques**

### **II.1 Traitements pharmacologiques**

Le traitement pharmacologique de la BPCO permet d'améliorer la qualité de vie des patients en soulageant les symptômes et en améliorant la tolérance à l'exercice, de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations de la maladie. Mais aucun médicament pour l'instant ne prévient l'évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire. Seul l'oxygénothérapie au long court en cas d'insuffisance respiratoire sévère permet un gain en terme de survie.

#### **II.1.1 Les bronchodilatateurs**

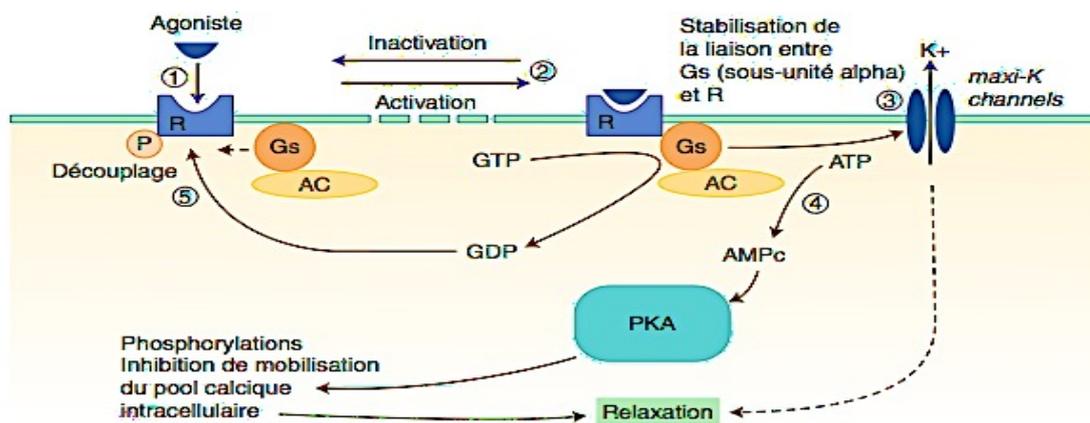
Les bronchodilatateurs représentent le principal traitement pharmacologique de la BPCO (25). Ils sont recommandés dans la prise en charge symptomatique de la BPCO soit à la demande pour soulager les symptômes soit de façon régulière en traitement de fond pour prévenir ou réduire les symptômes et les risques d'exacerbations. Leur principale cible est la dyspnée et ils sont indiqués dès lors que ce symptôme apparaît. Ils améliorent la tolérance à l'effort et ainsi la qualité de vie des patients en réduisant la limitation des débits expiratoires. Par contre les niveaux de preuve restent encore trop limités pour admettre leur effet important sur le ralentissement du déclin de la fonction respiratoire et sur l'amélioration de la survie des patients atteint de BPCO sur le long terme (25, 45).

Il existe trois familles de bronchodilatateurs utilisées dans la BPCO : les bêta-2-agonistes, les anticholinergiques et les méthylxanthines. Ce sont les médicaments sous forme inhalée qui sont privilégiés du fait de leur bon rapport bénéfice/risque.

### II.1.1.1 Les bêta-2-agonistes

#### II.1.1.1.1 Mécanisme d'action :

L'effet principal recherché des bêta-2-agonistes est la relaxation des cellules musculaires lisses bronchiques (bronchodilatation) (figure 22) qui permet d'augmenter le calibre de l'ensemble des voies aériennes bronchiques et ainsi de réduire la limitation des débits bronchiques. D'autres effets moins marqués sont intéressants comme l'augmentation des battements ciliaires et la diminution de l'hyperréactivité bronchique. Tous ces effets sont dus à la stimulation des récepteurs  $\beta$ -2-adrénergiques (46).



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

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

Figure 22. Mécanisme bronchodilatateur des agonistes bêta-2-adrénergiques (46)

Ils sont administrés en première intention par voie inhalée car ils ont une meilleure efficacité, un délai d'action plus rapide et moins d'effets indésirables (liés à la stimulation des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  extra-pulmonaires) que par voie orale. En cas d'impossibilité par voie inhalée, la voie orale est utilisée avec comme molécules la terbutaline (Bricanyl® LP 5mg) et le bambutérol (Oxeol®) précurseur de la terbutaline. (25)

#### **II.1.1.1.2 Bêta-2-agonistes de courte durée d'action (annexe 4)**

Ils induisent une bronchodilatation en quelques minutes, maximale en 15 minutes durant jusqu'à 5 à 6 heures. Les molécules utilisées sont le salbutamol sous forme de suspension pour inhalation (Ventoline®, Airomir® autohaler), de poudre pour inhalation (Ventilastin®) à la posologie de 1 à 2 bouffées par prise sans dépasser 16 bouffée/24h ou de solution pour inhalation par nébulisation (Ventoline® 2,5mg/2ml ou 5mg/2ml) à la posologie de 5 à 10mg par nébulisation à renouveler toutes les 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance. Et la terbutaline sous forme de poudre pour inhalation (Bricanyl® turbuhaler) à la posologie de 1 à 2 bouffées par prise ou de solution pour inhalation par nébulisation (Bricanyl® 5mg/2ml). Ils sont proposés à la demande lorsque le patient ressent une gêne respiratoire intermittente (25, 46bis).

#### **II.1.1.1.3 Bêta-2-agonistes de longue durée d'action (annexe 4)**

Première génération : le salmétérol (Serevent®) et le formotérol (Foradil®) ont un effet bronchodilatateur persistant sur 12 heures et un délai d'action court, de quelques minutes pour le formotérol et de 30 à 60 minutes pour le salmétérol (25, 47).

Deuxième génération : l'indacatérol (Oslif®) dernier bronchilatateur Bêta-2-agoniste mis sur le marché. Il a obtenu l'AMM le 30 novembre 2009 (48) :

- **Ses propriétés structurales** : (49, 50)

Comme pour ses prédécesseurs l'indacatérol est constitué d'une tête active et d'une queue lipophile mais sa structure moléculaire est légèrement différente (figure 23).

La grande sélectivité et la grande vitesse de fixation aux récepteurs bêta-2-adrénergiques sont comparables à celle du formotérol. Ce qui lui confère un délai d'action rapide (dans les 5 minutes après inhalation)

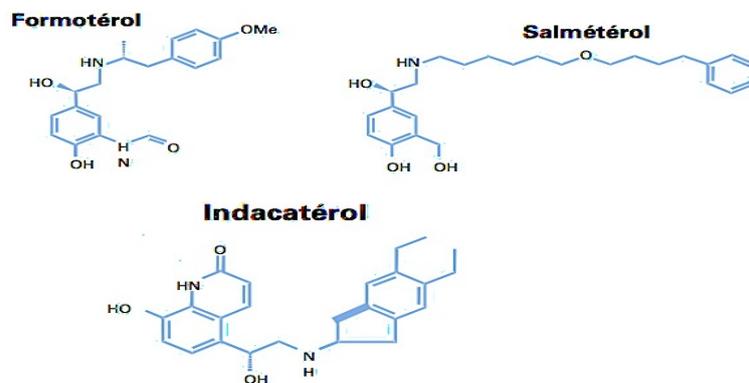


Figure 23. Structure moléculaire de l'indacatérol, du formotérol et du salmétérol (49)

La lipophilie de l'indacatérol est similaire à celle du salmétérol et du formotérol et pourtant la durée d'action de l'indacatérol est plus longue (24 heures). Cette différence serait due à une affinité plus importante de l'indacatérol pour les rafts lipidiques (figure 24). Ceux-ci sont des zones de la membrane cellulaire où les récepteurs  $\beta$ -2 sont regroupés et en contact rapprochés avec leurs protéines ou enzymes de transduction. Ce sont des espaces spécifiques qui conditionnent la durée d'action du médicament.

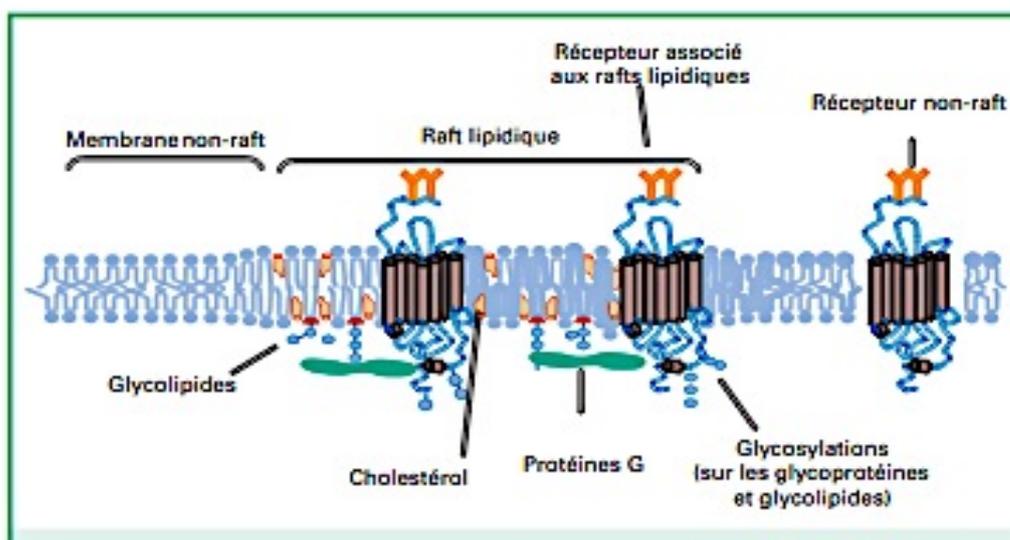


Figure 24. Récepteurs bêta-2-adrénergiques au sein de la membrane cellulaire (49)

▪ **Son efficacité : (48, 49)**

Sur la fonction respiratoire (VEMS) :

Dans 4 études randomisées en double aveugle versus placebo, réalisées chez des patients âgés de plus de 40 ans, ayant une BPCO modérée à sévère, l'indacatérol, à la posologie de 150 µg ou 300 µg une fois par jour, a été supérieur au placebo en termes de VEMS (mesuré 24h après administration) sur une durée de 3 à 6 mois. Cette supériorité est considérée comme cliniquement pertinente.

Dans deux études randomisées en double aveugle, l'indacatérol (150 µg 1 fois/j) a été comparé, en termes de VEMS (mesuré 24 heures après l'administration), au salmétérol (50 µg 2 fois/j) et au tiotropium (18 µg 1 fois/j) dans une population similaire. Après 3 mois de traitement, l'indacatérol a été significativement supérieur au salmétérol mais la différence n'a pas été cliniquement pertinente. Et l'indacatérol a été non inférieur au tiotropium mais la supériorité n'a pas été démontrée.

Sur les critères cliniques :

Ses études ont montré :

- Une amélioration de la qualité de vie avec une réduction du score SGRQ (Saint George's respiratory questionnaire) sous indacatérol par rapport au placebo avec une différence cliniquement pertinente.
- Un risque d'exacerbation diminuée de 25 à 30% sous indacatérol (150 ou 300 µg/j) par rapport au placebo.
- Une amélioration de la qualité de vie avec une réduction du score SGRQ avec l'indacatérol par rapport au tiotropium et une amélioration de la dyspnée avec l'indacatérol par rapport au salmétérol et au tiotropium mais les différences ne sont pas cliniquement pertinentes (48).

L'efficacité de l'indacatérol, à la posologie de 150 µg à 300 µg en une seule prise quotidienne, sur la fonction respiratoire (VEMS) et les critères cliniques est nettement

supérieure par rapport au placebo (service médical rendu (SMR) important) mais elle est la même par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action.

▪ **Sa tolérance :**

Les effets indésirables de l'indacatérol sont comparables aux autres bêta-2-agonistes de longue durée d'action : céphalées, toux, tremblements, tachycardies et très rarement des hyperglycémies et de l'hypokaliémie. Des rhinopharyngites, des infections respiratoires hautes et une toux post inhalation (dans les 15 secondes et dure de 5 à 8 secondes) sont souvent plus fréquentes avec l'indacatérol. La toux n'est pas associée à un bronchospasme, une aggravation de la maladie ou une diminution d'efficacité. (48)

En conclusion, l'indacatérol est un bronchodilatateur, utilisé à la posologie de 150 µg ou 300 µg, très intéressant dans la BPCO car :

- Son action rapide et prolongée favorise l'observance des patients.
- Il est administré grâce à un dispositif d'inhalation « breezhaleur » optimisant la délivrance pulmonaire notamment au niveau des voies aériennes distales (49).
- Il a une efficacité clinique sur les principaux symptômes de la BPCO.

Mais il n'apporte pas d'amélioration en terme d'efficacité clinique par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action comme le tiotropium ou le salmétérol (48).

### **II.1.1.2 Les anticholinergiques**

#### **II.1.1.2.1 Mécanisme d'action (25, 51)**

Au niveau pulmonaire on a la présence de trois sous types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3 (figure 25) :

- Les récepteurs M1 se trouvent dans les ganglions parasymphatiques et facilitent la transmission cholinergique.
- Les récepteurs M2 se trouvent au niveau post ganglionnaire et leur stimulation par l'acétylcholine provoque l'inhibition de la sécrétion d'acétylcholine (rétrocontrôle négatif).

- Les récepteurs M3 présents au niveau des muscles lisses bronchiques et des glandes à mucus. Leurs stimulations par l'acétylcholine provoquent une contraction du muscle lisse bronchique et une augmentation des sécrétions par les glandes bronchiques.

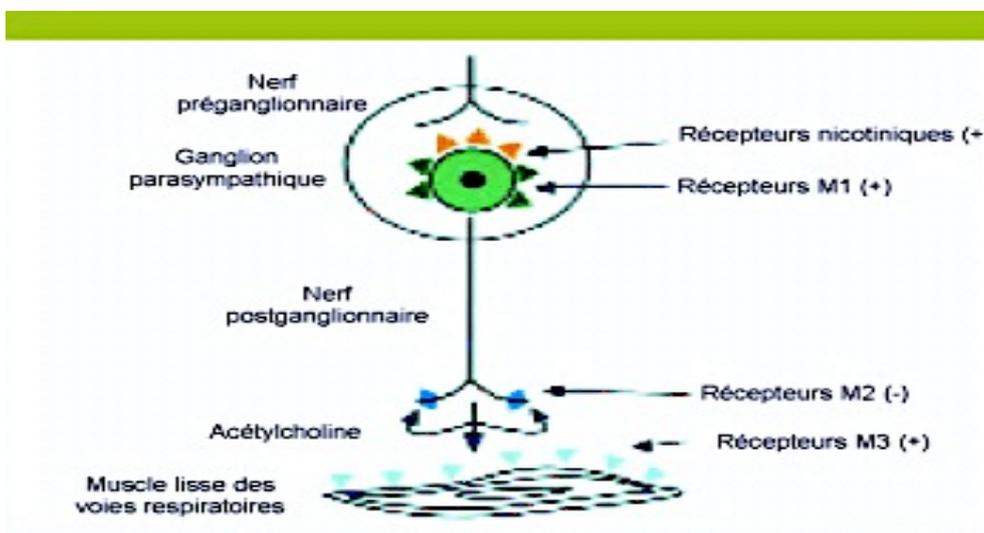


Figure 25. Les sous types de récepteurs muscariniques au niveau des bronches (51)

Le tonus cholinergique accentue l'obstruction bronchique chez les patients BPCO. Les anticholinergiques sont des antagonistes de ces récepteurs. En se fixant sur les récepteurs M1 et M3, ils vont réduire le tonus bronchique (bronchodilatation) et les sécrétions bronchiques. L'anticholinergique le plus efficace est celui qui aura une sélectivité plus importante pour les récepteurs M1 et M3 que pour les récepteurs M2. Ils ont un effet bronchodilatateur comparable à celui des bêta-2-agonistes dans la BPCO mais leur délai d'action est plus lent (maximum en 30 à 90 minutes).

#### II.1.1.2.2 Molécules/Posologies/Modes d'administration (annexe 4)

##### II.1.1.2.2.1 De courte durée d'action

L'ipratropium est le seul anticholinergique de courte durée d'action utilisé dans la BPCO en France. Sa durée d'action est de 4 à 6 heures obligeant la prise de plusieurs doses dans la journée.

Il est disponible sous plusieurs formes :

- Solution pour inhalation (Atrovent® flacon) à la posologie de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour.

- Poudre pour inhalation en association avec un bêta-2-agoniste le fénotérol dans la spécialité Bronchodual® à la posologie de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour.
- Solution pour nébulisation pour le traitement des poussées aiguës en association avec un bêta-2-mimétique de courte durée d'action (Atrovent® unidoses) à la posologie d'une dose toutes les 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient (46bis).

#### **II.1.1.2.2 De longue durée d'action**

Le tiotropium (Spiriva®) est le premier anticholinergique de longue durée d'action commercialisé en France le 8 juillet 2005. Il maintient une bronchodilatation de 24 heures avec une seule prise par jour correspondant à une gélule de 18 µg de tiotropium par jour pour Spiriva Handihaler® et deux doses de 2,5 µg par jour pour Spiriva Respimat®. Cette durée d'action élevée est due à la demi-vie de dissociation plus longue pour les récepteurs M1 et M3 et plus courte pour les récepteurs M2.

Un nouveau anticholinergique de longue durée d'action le glycopyrronium sous le nom de Seebri® Breezhaler a reçu l'AMM en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la BPCO le 28 septembre 2012 et a été commercialisé récemment en France. Il a les mêmes propriétés pharmacocinétiques que le tiotropium. Il a une durée d'action de 24 heures. (51)

#### **II.1.1.2.3 Efficacité**

Ils ont un effet bronchodilatateur comparable à celui des bêta-2-agonistes dans la BPCO mais leur délai d'action est plus lente (maximum en 30 à 90 minutes). (25)

De nombreuses études cliniques randomisées, en double aveugle d'une durée de 1 à 12 mois ont montré l'efficacité du tiotropium sur l'amélioration du VEMS, la dyspnée, la qualité de vie et la réduction de la fréquence des exacerbations (44). Mais, d'après l'étude UPLIFT, étude randomisée en double aveugle post AMM d'une durée de 4 ans comparant le tiotropium au placebo, le tiotropium ne réduit pas le déclin de la fonction respiratoire ni la mortalité sur le long terme. (52).

Le glycopyrronium ne présente pas d'avantage clinique par rapport au tiotropium selon deux études cliniques. (51)

#### **II.1.1.2.4 Tolérance (35, 52, 53)**

Les anticholinergiques étant utilisés par voie inhalée ont peu d'effets systémiques gênants comme ceux observés avec l'atropine. Le principal effet indésirable est la sécheresse buccale qui peut être limitée par l'usage de substituts salivaires tels que : Artisial® ou Aequasyl®. Les autres effets anticholinergiques rapportés sont une constipation, des tachycardies et plus rarement une vision trouble, une rétention urinaire. Des précautions d'emploi sont de mises chez les patients présentant un glaucome à angle fermé surtout en cas d'utilisation d'aérosol avec un masque facial, une hypertrophie de la prostate et un rétrécissement du col de la vessie. Sur le plan cardiovasculaire, le tiotropium a été soupçonné d'augmenter le risque d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accidents cardiaques ; mais l'étude UPFLIT n'a révélée aucune majoration du risque cardiovasculaire.

#### **II.1.1.3 Les méthylxanthines**

##### **II.1.1.3.1 Mécanisme d'action (25)**

Les méthylxanthines exercent une action bronchodilatatrice par relaxation des fibres musculaires lisses des bronches. Cet effet est du à l'inhibition non spécifique des phosphodiésterases. Mais aux doses thérapeutiques moins de 10% des phosphodiésterases sont inhibées. Donc l'effet bronchodilatateur n'est pas maximal. Des propriétés anti inflammatoire et immunomodulatrices de la théophylline se sont révélées intéressantes lors d'études in vitro mais elles n'ont pas été pertinentes en clinique.

##### **II.1.1.3.2 Molécules/Posologies/Mode d'administration (annexe 4)**

Deux molécules sont utilisées dans la BPCO : la théophylline à la posologie de 7 à 12 mg/kg/jour en deux prises matin et soir et la bamifylline (Trentadil®) 600 à 900 mg/jour en 2 à 3 prises par jour. Elles sont administrées uniquement par voie orale.

### **II.1.1.3.3 Effets indésirables et précaution d'emploi (35)**

Les effets secondaires sont dose-dépendants. La marge thérapeutique étant étroite, la plupart des effets bénéfiques sont obtenus avec des doses proches de la toxicité.

On distingue les effets indésirables :

- moins graves et plus fréquents comme les céphalées, l'insomnie, les nausées, les diarrhées
- graves et plus rares comme l'apparition d'arythmies ventriculaires et atriales, l'état de mal épileptique et la détresse respiratoire.

Il est important d'effectuer un dosage de la théophylline au début du traitement et en cours de traitement selon l'évolution clinique et la tolérance.

### **II.1.1.3.4 Rapport efficacité /tolérance médiocre (25)**

Plusieurs études montrent une amélioration de la dyspnée, de la capacité d'exercice, de la force musculaire respiratoire mais à des degrés variables selon les patients. L'efficacité de la théophylline reste inférieure aux bronchodilatateurs inhalés. De plus elle est moins bien tolérée due à sa marge thérapeutique étroite et les concentrations sanguines de la théophylline sont souvent difficiles à stabiliser. Ces dernières fluctuent en fonction du tabagisme chronique, de l'âge, d'une insuffisance cardiaque ou hépatique et surtout en fonction de nombreuses interactions médicamenteuses : contre-indiquée avec l'énoxacine (risque de surdosage en théophylline) et le millepertuis (diminution d'efficacité de la théophylline), déconseillée avec l'érythromycine (risque de surdosage) et une précaution d'emploi avec de nombreuses fluoroquinolones (risque d'aggravation des effets indésirables) (46bis).

Etant donné son rapport efficacité/tolérance moyen en comparaison aux autres bronchodilatateurs, elle est utilisée uniquement en deuxième intention et souvent associée à un autre bronchodilatateur.

### **II.1.1.4 Les associations de bronchodilatateurs**

L'association de bronchodilatateurs est envisagée dans le but d'améliorer l'observance du traitement en potentialisant l'effet thérapeutique et en minimisant les effets indésirables de chaque classe médicamenteuse. On distingue les associations suivantes :

- *Bêta-2-agoniste de longue durée d'action + anticholinergique de courte durée d'action dans un même dispositif = Bronchodual® (annexe 5). Ce médicament est indiqué dans le traitement du bronchospasme réversible et le traitement des exacerbations de la BPCO.*
- *Bêta-2-agoniste de longue durée d'action (indacatérol) + anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium) : L'association est fréquemment réalisée en pratique car elle semblerait améliorer la qualité de vie des patients (effet thérapeutique additif) et le profil de sécurité des deux médicaments apparaît correct. Mais les études évaluant les bénéfices de cette association sur les symptômes et les exacerbations sur le long terme sont encore peu nombreuses et pas assez pertinentes. (46, 49)*
- *Bêta-2-agonistes de longue durée d'action et théophylline (25)*

## **II.1.2 Les corticoïdes**

### **II.1.2.1 Les molécules (annexe 4)**

En France, seuls le budésonide et la fluticasone ont une AMM dans la BPCO au sein d'une association fixe avec un bêta-2-agoniste de longue durée d'action sous forme inhalée.

Les corticoïdes par voie orale comme la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®) sont également utilisées mais uniquement dans certaines exacerbations de BPCO sévères sur une durée courte ne dépassant pas deux semaines. Sur un long terme les bénéfices d'une corticothérapie orale sont nettement inférieurs aux risques (35, 47).

### **II.1.2.2 Efficacité et tolérance**

L'utilisation de la corticothérapie dans la BPCO fait toujours débat contrairement à l'asthme où son efficacité sur l'inflammation n'est plus à démontrer.

D'après l'étude TORCH, réalisée en 2007 sur une durée de trois ans, portée sur plus de 6000 patients avec un VEMS $\leq$ 60% de sa valeur théorique, réparties en 4 groupes : placebo, salmétérol (50 $\mu$ g 2 fois/jour), fluticasone (500 $\mu$ g par jour) et fluticasone+salmétérol (500  $\mu$ g/50  $\mu$ g 2 fois/jour), aucun des traitements n'a permis de réduire la mortalité par rapport au placebo. Par contre les trois traitements

ont amélioré le VEMS et la qualité de vie. Et l'association fluticasone et salmétérol a diminué la fréquence d'exacerbation par rapport au placebo (réduction de 28%) et au salmétérol seul (réduction de 18%). A noter que le bénéfice de l'association fluticasone et salmétérol est observée que chez les BPCO les plus sévères (47, 54). Les corticoïdes inhalés augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses en particulier de pneumonies (54). Des effets indésirables ORL plus fréquents sont rencontrés comme une dysphonie, une raucité de la voie, une candidose. Ils entraînent aussi une fragilité cutanée et un ralentissement de la cicatrisation cutanée. (35)

En conclusion d'après la HAS, les corticoïdes inhalés doivent être utilisés « en deuxième intention seulement en association fixe avec un bêta-2-agoniste de longue durée d'action chez les patients BPCO sévères dont le VEMS est inférieur à 60% de sa valeur théorique et ayant des exacerbations fréquentes et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu » (47)

### **II.1.3 Les dispositifs d'inhalation**

L'efficacité des traitements dans la BPCO ciblant les voies aériennes pulmonaires dépend des molécules utilisées mais aussi des systèmes d'administration de celles-ci (45). Ils doivent permettre un dépôt du médicament sur l'ensemble de l'arbre bronchique et notamment au niveau de la partie distale (55). Le choix du système d'inhalation doit être adapté au type de médicaments utilisés et aux aptitudes du malade afin de favoriser l'adhésion et l'observance du traitement (35). Dans la BPCO, les patients sont pour la plupart âgés de 60 ans et plus et ils peuvent rencontrer des difficultés à utiliser correctement les dispositifs.

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

#### **II.1.3.1 Les aérosols doseurs et leurs dérivés (56)**

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

- Pressurisés où la dose de médicament est libérée en appuyant manuellement sur le dispositif.

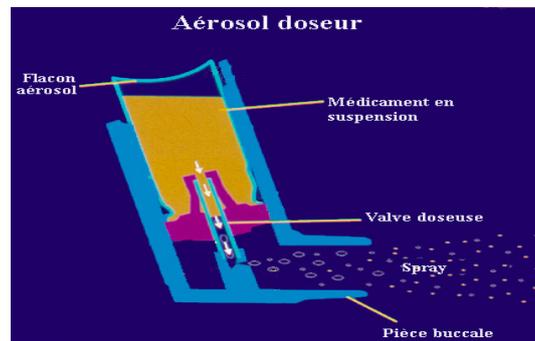


Figure 26. Aérosol doseur manuel (56)

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



Figure 27. Autohaler (56)

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



Figure 28. Chambre d'inhalation (56)

### II.1.3.2 Les inhalateurs de poudre sèche

Ils sont constitués d'une poudre sèche de médicament finement divisée, seul ou en mélange avec un transporteur (lactose par exemple). Elle est conditionnée en dose unique soit en gélule soit dans un réservoir. Les récipients ne sont pas mis sous pression. Les particules sont placées en suspension dans l'air sous l'action du

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



Figure 29. Diskus (gauche) et Turbuhaler (droite) (56)

### II.1.3.3 L'inhalateur « soft mist » (55)

Le RespiMat® est le seul inhalateur « soft mist ». Il contient le traitement à inhaler sous forme d'une solution stockée dans une cartouche cylindrique (figure 30). Un « brumisat » est émis de manière mécanique au moyen d'un ressort comprimé interne au dispositif permettant une inhalation indépendante de l'inspiration du patient (figure 31). Mais il demande une certaine coordination main-poumon de la part du patient. Par rapport aux aérosols doseurs cette coordination est facilitée étant donné que le « brumisat » est émis lentement sur une durée prolongée. Cette diffusion lente et prolongée contribue aussi à un dépôt pulmonaire plus important et reproductible.

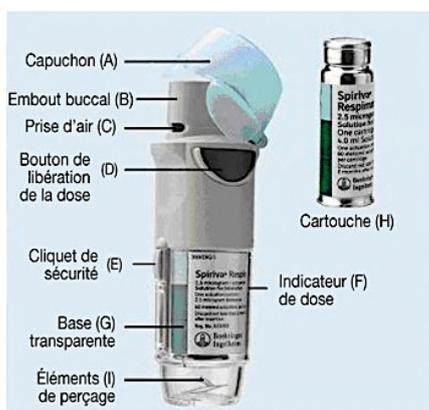


Figure 30. Inhalateur RespiMat® vue d'extérieur (58)

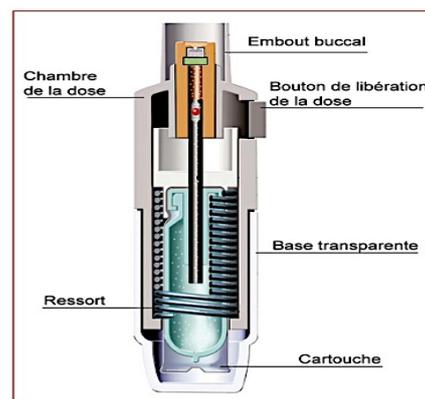


Figure 31. Inhalateur RespiMat® vue d'intérieur (58)

D'après une étude, comparant Spiriva RespiMat® 2,5 µg deux doses par jour en une prise (soit 5µg/j) versus Spiriva Handihaler® 18 µg en une prise par jour dans une

population de patients âgés d'au moins 40 ans et atteints de BPCO, aucune différence d'efficacité n'a été démontrée sur la fonction pulmonaire. Le dispositif Respimat® permet d'avoir la même efficacité clinique pour une dose moindre de tiotropium par rapport au dispositif Handihaler® (inhalateur de poudre). Cette différence est due à un dépôt pulmonaire plus important avec le système Respimat®.

#### II.1.3.4 Les nébuliseurs

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

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



Figure 32. Nébuliseur pneumatique (57)

L'appareil est composé d'un générateur pneumatique et d'une interface reliant l'appareil au patient. L'interface recommandée est un embout buccal simple plus efficace qu'un masque. On aura recours au masque seulement dans le cas où le patient est incapable de respirer uniquement par la bouche.

Les bronchodilatateurs sont les seuls à avoir l'AMM pour l'administration en nébulisation dans la BPCO. On distingue deux bêta-2-adrenergiques de courte durée d'action (la terbutaline et le salbutamol) et un anticholinergique de courte durée d'action (l'ipratropium) (annexe 4). La prescription de ces médicaments est réservée aux pneumologues (58). La nébulisation d'un mélange de deux bronchodilatateurs

de classe différente tel que le salbutamol et l'ipratropium ou la terbutaline et l'ipratropium est possible même si la règle est de nébuliser un seul médicament à la fois (27).

### II.1.3.5 Synthèse des avantages /inconvénients

Classe des dispositifs	Types	Avantages	Inconvénients
<b>Aérosols doseurs</b>	Pressurisés	-Prêt à l'emploi -S'affranchit du débit inspiratoire -Ressenti de la prise -Adaptation chambre inhalation -Bonne reproductibilité dose émise	-Coordination main-poumon requise -Nécessité gaz propulseur -Dépôt oro-pharyngé important
	Autodéclenchés	-Pas de coordination requise -Bonne reproductibilité de la dose émise -Meilleur dépôt pulmonaire -Ressenti de la prise	-Nécessité débit inspiratoire (30ml/min) -Dépôt oro-pharyngé -Pas de branchement sur chambre
	Avec chambre d'inhalation	-Pas de coordination requise -S'affranchit du débit inspiratoire -Faible dépôt oro-pharyngé	-Variabilité dose inhalée -Déperdition dans la chambre -Nécessité gaz propulseur -Encombrant et compliqué chez certains patients
<b>Inhalateurs de poudre</b>		-Pas de coordination main-poumon -Aucun gaz propulseur -Dépôt oro-pharyngé faible -Ressenti de la prise -Compact et peu encombrant	-Difficultés chargement de la dose (personnes âgées) -Nécessité débit inspiratoire -Variabilité dose inhalée -Pas de branchement sur chambre -Sensibilité humidité
<b>Inhalateur «brumisat »</b>		-Absence de gaz propulseur -Bonne reproductibilité de la dose émise indépendant des capacités inspiratoires -Dépôt oro-pharyngé faible -Meilleur dépôt pulmonaire -Ressenti de la prise	-Coordination main-poumon requise -Difficulté d'utilisation

Tableau 7. Avantages et inconvénients des dispositifs d'inhalation (55, 57)

#### **II.1.4 Les fluidifiants bronchiques (59)**

Les fluidifiants bronchiques ou mucomodificateurs sont des molécules proposées dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique notamment au cours des affections bronchiques aiguës.

On distingue :

- Les mucolytiques, dérivés de la N-acétylcystéine, rompent les ponts disulfures afin de diminuer la viscosité et l'élasticité du mucus.
- Les mucorégulateurs, dont le chef de file est la carbocystéine, activent la synthèse des sialomucines permettant de rétablir l'état de viscosité et d'élasticité des sécrétions bronchiques, nécessaires à leur transport muco-ciliaire.

Ces molécules sont régulièrement prescrites, or les études sont contradictoires, et leur utilisation n'est pas recommandée de façon systémique. Elles n'ont d'ailleurs pas d'AMM dans la prise en charge de la BPCO. Dans tous les cas, il faut mieux privilégier l'association de bronchodilatateurs et d'un drainage bronchique.

Le risque de l'utilisation de fluidifiants bronchiques chez une personne atteinte d'une maladie respiratoire sévère est l'encombrement bronchique par augmentation du volume des sécrétions bronchiques.

#### **II.1.5 Les antibiotiques (29)**

Ils sont recommandés en cas de franche purulence verdâtre des expectorations associée ou non à une aggravation de la dyspnée au moindre effort ou au repos. L'infection bactérienne est responsable d'exacerbation de BPCO que dans une faible proportion. Seulement la moitié des exacerbations est d'origine infectieuse et une grande proportion des exacerbations infectieuses est d'origine virale.

Le choix de l'antibiothérapie dépend du stade de sévérité de la BPCO et des germes rencontrés. Dans les BPCO peu sévères, les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae* et *Moraxella catarrhalis*. L'antibiotique de référence est l'amoxicilline. Si il y a présence de facteurs de risque (VEMS<35%, comorbidité, antécédent de pneumonie, plus de 3 exacerbations/an...) alors l'utilisation d'amoxicilline + acide clavulanique

(Augmentin®) ou une céphalosporine de troisième génération (C3G) (cefpodoxime (Orelox®)) ou une céphalosporine de deuxième génération (cefuroxime (Zinnat®)) ou une C3G par voie parentérale (ceftriaxone (Rocephine®)) sont employées.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, les macrolides, la téliithromycine (Ketek®), la pristnamycine (Pyostacine®) ou les fluoroquinolones comme la levofloxacine (Tavanic®) ou la moxifloxacine (Izilox®) sont utilisées. Mais, ces dernières doivent être utilisées avec prudence car il y a un risque de développer des résistances bactériennes et un risque élevé de tendinopathies chez les patients âgés sous corticothérapie.

Dans les formes sévères, des entérobactéries et le *Pseudomonas aeruginosa* sont souvent rencontrés. Ce sont alors les fluoroquinolones comme la levofloxacine (Tavanic®) ou la ciprofloxacine (Ciflox®) à fortes doses par voie orale ou parentérale qui sont privilégiées.

La durée de l'antibiothérapie dépend de la sévérité de l'infection et de la molécule utilisée. Elle est comprise entre 4 et 10 jours.

## II.1.6 L'oxygénothérapie

### II.1.6.1 Réglementation générale

L'oxygène à usage médical est disponible sous trois présentations : l'oxygène liquide en cuve (figure 33), l'oxygène gazeux en bouteille (figure 34) et l'air enrichi en oxygène produit par un concentrateur (figure 35). L'oxygène sous forme gazeux et liquide est un médicament soumis à une autorisation de mise sur le marché depuis 1997 contrairement à l'air enrichi en oxygène qui n'a pas le statut de médicament. (60, 61)



Figure 33. Oxygène liquide et son portable (62)



Figure 34. Oxygène gazeux (62)



Figure 35. Concentrateur d'oxygène (62)

La dispensation à domicile de l'oxygène à usage médical est assurée par des pharmaciens d'officine qui sous-traitent la plupart du temps car il y a trop de contraintes d'astreinte et de maintenance ou par des organismes sous la responsabilité d'un pharmacien, qui ont obtenu une autorisation préfectorale et respectent les bonnes pratiques de dispensation de l'oxygène médical à domicile.

Sa prescription doit préciser :

- le type de matériel délivrant l'oxygène (la source)
- le mode de raccordement de l'oxygène au patient (lunette à oxygène, masque, sonde nasale)
- le débit d'oxygène en L/min
- la durée d'administration quotidienne de l'oxygène
- la durée de prescription (35)

Les dispositifs médicaux permettant d'administrer l'oxygène à domicile sont remboursés par l'assurance maladie par le biais de forfaits de prestations inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables.

## **II.1.6.2 Indications et Modalités de prescription**

### **II.1.6.2.1 Oxygène courte durée (OCD)**

L'OCD est indiqué lors d'une hypoxémie transitoire que l'on rencontre lors d'une exacerbation aiguë de BPCO. Il est remboursé par la sécurité sociale au prix de 45,27 euros par semaine correspondant au forfait n° 3 (61).

La prescription peut être faite par tout médecin sur simple ordonnance. La durée de prescription est limitée à un mois et est renouvelable deux fois. Si le patient a besoin de prolonger sa durée d'oxygénothérapie alors un avis spécialisé d'un pneumologue est obligatoire pour évaluer la nécessité d'une oxygénothérapie de longue durée (60).

### **II.1.6.2.2 Oxygène longue durée (OLD)**

Chez les patients atteints de BPCO, la prescription de l'OLD est recommandée lors d'insuffisance respiratoire grave (hypoxémie définitive) et dont l'état nécessite une durée quotidienne de prise d'oxygène d'au moins 15h.

Pour définir une insuffisance respiratoire chronique les gaz du sang mesurés à deux reprises à au moins 15 jours d'intervalle, doivent montrer en état stable et sous traitement médical optimal (arrêt du tabac, bronchodilatateurs, kinésithérapeute) :

- une pression partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) inférieure ou égale à 55 mmHg
- ou une PaO<sub>2</sub> entre 56 et 59 mmHg associée à un ou plusieurs des éléments suivants : HTAP, signes cliniques de cœur pulmonaire, désaturation artérielle en oxygène pendant le sommeil non apnéique, polyglobulie (hématocrite>55%) (60).

La prescription initiale et le renouvellement de l'OLD doivent être effectués par un pneumologue ou un médecin d'un centre de compétence de l'HTA pulmonaire. Une demande d'accord préalable auprès de la sécurité sociale lors de la première prescription et une fois par an lors des renouvellements est nécessaire. Et Les patients doivent faire l'objet d'une demande de prise en charge à 100% à la sécurité sociale dans le cadre des affections de longue durée (ALD 14)

Deux types de forfaits hebdomadaires sont prévus pour la prise en charge :

- le forfait 1 (47,58 euros) prévu pour une oxygénothérapie en poste fixe, sans déambulation ou avec déambulation d'une durée inférieure à 1 heure (61).
- le forfait 2 (109,22 euros) prévu pour une oxygénothérapie intensive ou de déambulation. Une titration au cours d'un test d'exercice permettant d'évaluer le débit d'oxygène nécessaire pour maintenir une SaO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 92% est recommandée lors de chaque prescription ou modification du modèle de réservoir d'oxygène. L'oxygénothérapie de déambulation permet au patient de préserver sa mobilité dans des conditions optimales d'oxygénation. (61)

### **II.1.6.3 Bénéfices (61)**

D'après le rapport de l'HAS sur les études cliniques ayant évalué l'effet de l'oxygénothérapie chez les patients atteints de BPCO :

- l'oxygénothérapie de longue durée réduit la mortalité des patients BPCO avec une hypoxémie sévère

- l'oxygénothérapie de déambulation augmente, chez certains patients BPCO, la performance à l'effort (distance, durée).

#### II.1.6.4 Risques et précautions d'emploi

L'oxygène est un comburant (figure 36) et expose à des risques d'incendie et des brûlures du patient. Il ne doit pas être approché ou mis en contact :

- de flammes, étincelles ou points de combustion (interdit de fumer)
- de solvants ou d'autres produits inflammables, de bombes aérosols
- de corps gras : Il ne doit pas être appliqué de pommade ou de crème sur la peau. Les corps gras ne doivent jamais être utilisés pour lubrifier les équipements d'oxygène. comme par exemple les lunettes à oxygène (utiliser des pâtes à l'eau ou des lubrifiants spéciaux compatibles avec l'oxygène).



Figure 36. L'oxygène: Comburant d'une réaction inflammatoire (63)

L'administration d'oxygène à forte concentration dans des rares cas peut entraîner une dépression respiratoire et provoquer une hypercapnie et une acidose métabolique. (61)

L'utilisation de l'oxygénothérapie chez des patients atteints de BPCO présente un risque plus élevé d'incident du à l'âge souvent élevé des patients (altération des fonctions cognitives) et du à la poursuite du tabac. La prescription d'une oxygénothérapie doit donc se faire au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques.

#### II.1.7 Les vaccins (35)

La vaccination antigrippale annuelle et la vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans sont recommandées chez les patients atteints de BPCO. Ces préventions vaccinales permettent de réduire les exacerbations responsables d'hospitalisations et de décès.

### **II.1.8 Traitement des troubles et comorbidités associés**

La prise en charge thérapeutique des comorbidités est un élément incontournable et multidisciplinaire chez les patients atteints de BPCO. Le système respiratoire étant atteint, la prise en charge médicamenteuse doit être adaptée en conséquence et une surveillance médicale étroite doit être mise en place. En effet :

- Le traitement des troubles anxieux et dépressifs doit privilégier l'utilisation des produits les moins déprimeurs du système ventilatoire et les moins sédatifs. Pour les anxiolytiques, les benzodiazépines sont à éviter. La buspirone (Buspar®) est un anxiolytique à privilégier. Pour les antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (comme la fluoxétine (Prozac®), la paroxétine (Deroxat®)), ayant très peu d'effet sédatif et cardiaque, sont à privilégier. Il faut être très prudent en cas d'insuffisance respiratoire chronique. Une surveillance clinique et gazométrique s'impose. (25, 35)
- Dans le traitement de la douleur, la codéine et la morphine sont théoriquement contre-indiquées car elles entraînent une dépression du système respiratoire. Mais il est parfois préférable d'y avoir recours sous surveillance étroite devant une douleur intense qui persiste car celle-ci peut entraîner une hypoventilation et une insuffisance respiratoire aiguë. (25)
- L'utilisation de bêta-bloquants est théoriquement contre-indiquée car ils peuvent aggraver l'obstruction bronchique et diminuer l'efficacité des bêta-2-adrenergiques. Mais, en cas de troubles cardiovasculaires élevés, les bêta-bloquants peuvent être utilisés en privilégiant les bêta-bloquants cardiosélectifs. Une concertation entre le cardiologue et le pneumologue est indispensable (25).
- Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, seul la supplémentation en oxygène est efficace sur la survie des patients BPCO. En cas d'insuffisance cardiaque droite avec syndrome oedémateux les diurétiques peuvent être utilisés avec surveillance rigoureuse de la fonction

rénale et du bilan hydroélectrolytique car il y a des risques d'hypovolémie pouvant entraîner une alcalose métabolique et aboutir à une hypoventilation (25)

### **II.1.9 Traitement substitutif alpha1-antitrypsine (64)**

Le traitement substitutif alpha1-antitrypsine est indiqué uniquement dans les formes graves de déficit primitif en alpha1-antitrypsine avec emphysème pulmonaire.

L'alpha1-antitrypsine disponible en France est commercialisé sous le nom de Alfalastin® et est un produit dérivé du sang humain. La posologie est une injection de 60mg/kg en intraveineuse par semaine.

La tolérance du produit est souvent excellente sur le long terme. Du point de vue du bénéfice très peu d'études ont montré une efficacité clinique pertinente sur le long terme. Le service médical rendu est faible dans la prise en charge habituelle des patients ayant une forme grave de déficit en alpha1-antitrypsine.

## **II.2 Le sevrage tabagique**

Le tabagisme représentant le principal facteur de risque de la BPCO, l'arrêt du tabac est fondamental dans la prise en charge d'un patient encore fumeur, quelle que soit la sévérité de sa maladie. C'est la principale mesure susceptible d'interrompre la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire. Le déclin du VEMS est corrélé à l'intensité du tabagisme. Sa décroissance annuelle, inférieure à 40 ml chez le non fumeur atteint 80ml et plus chez le fumeur. L'arrêt du tabac est associé sur le long terme à un ralentissement du déclin du VEMS (figure 37) et à une réduction de la mortalité. C'est la seule mesure susceptible « de ramener la décroissance du VEMS à son rythme physiologique sans refaire pour autant le terrain perdu » (65)

L'objectif du sevrage tabagique est donc l'arrêt total et à long terme du tabac. Mais il est possible de proposer un sevrage progressif au départ (réduction du tabagisme compensée par une substitution nicotinique) pour aboutir ensuite à l'objectif final d'un sevrage total.

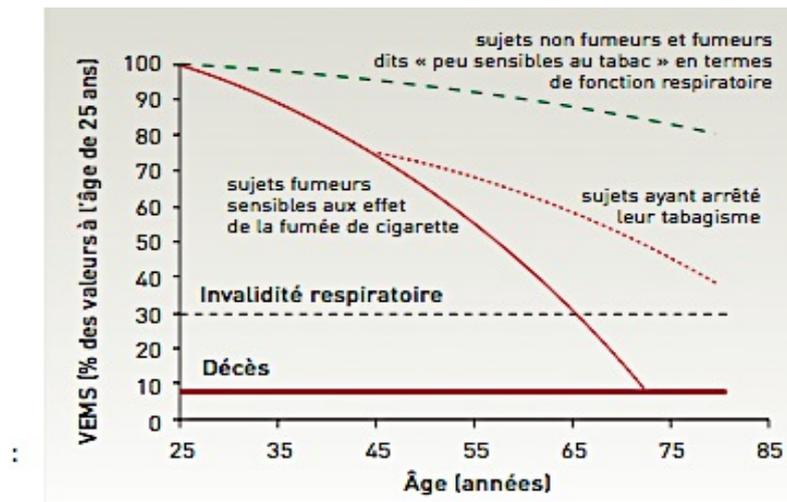


Figure 37. Courbe de Fletcher représentant le déclin fonctionnel respiratoire selon le tabagisme (65)

### II.2.1 Les étapes du sevrage

La première étape consiste à susciter ou renforcer la motivation du patient car si il n'y a pas de profondes et réelles motivations de la part du patient, l'arrêt définitif du tabac est voué à l'échec. Pour cela il faut sensibiliser le patient face aux effets néfastes du tabac sur l'organisme et notamment sur les poumons et lui montrer tous les bénéfices attendus après l'arrêt. Le conseil minimal « *Fumez-vous ? Désirez-vous arrêter de fumer ?* » permet d'augmenter le nombre de fumeurs d'arrêter sur une période de 6 mois (66).

L'estimation de l'âge pulmonaire peut être un moyen clair pour sensibiliser et motiver un patient atteint de BPCO à entreprendre un sevrage tabagique. Le principe est de reporter la valeur du VEMS du patient mesuré sur la courbe du déclin de la fonction respiratoire (courbe de Fletcher) afin d'estimer l'âge réel des poumons du patient.

Exemple : Un patient de 52 ans avec un VEMS de 70% (BPCO de stade I) a un âge pulmonaire de 75 ans (67).

La deuxième étape comporte :

- L'évaluation du degré de dépendance à la nicotine à l'aide du test de Fagerström (annexe 5), la recherche de co-addictions (alcool, cannabis, les médicaments) et de troubles psychiatriques (anxiété, dépression)
- Le sevrage à proprement parler avec les nombreuses aides thérapeutiques à disposition dont l'utilisation dépend du score du test de Fagerström et des éventuelles comorbidités.

La troisième étape consiste à accompagner le patient pour prévenir les rechutes.

## II.2.2 Les aides thérapeutiques

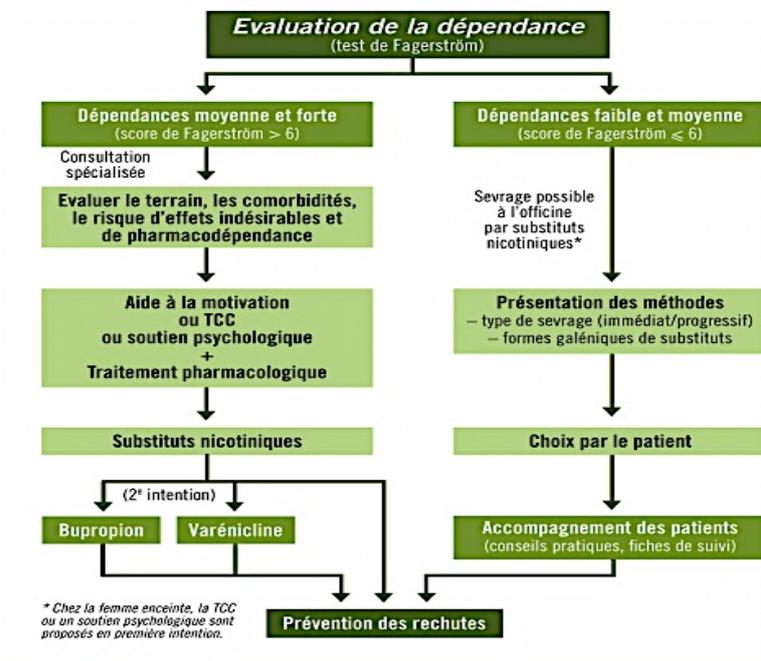


Figure 38. Les aides thérapeutiques au sevrage tabagique (66)

### II.2.2.1 Le traitement nicotinique de substitution (TNS)

C'est le traitement pharmacologique le mieux évalué de la dépendance tabagique. Il consiste en un apport de nicotine sous différentes formes galéniques (les gommes à mâcher, le système transdermique (patch), les pastilles sublinguales ou à sucer, l'inhalateur, les sprays buccaux) pour remplacer la nicotine inhalée par le fumeur et éviter l'état de manque. Le risque de transfert de dépendance de la cigarette au traitement de substitution est très faible car le TNS ne provoque pas d'effet de « shoot » (68).

Le choix de la dose constitue un facteur important de succès. Les taux de succès sont améliorés si les substituts nicotiques apportent une quantité de nicotine proche de celle que le fumeur retirait de sa consommation de cigarettes (68).

Toutes les formes galéniques ont une efficacité comparable. Le choix dépendra donc du patient : le patch est facile à utiliser et discret, les formes orales permettent une adaptation aux besoins du patient, l'inhalateur conserve le geste du fumeur.

L'association de deux substituts nicotiques afin d'obtenir une posologie optimale chez les patients les plus dépendants est possible (bonne tolérance et efficacité majorée). Dans le cas de l'association de deux patches où la posologie peut atteindre parfois 40 mg/24h une prescription médicale est nécessaire (68)

La durée d'administration des substituts nicotiques est variable selon les patients de 6 semaines à 6 mois.

## II.2.2 La varénicline (Champix®) (58, 66, 69)

### II.2.2.1 Indication

Elle est indiquée, sur prescription médicale, en deuxième intention après échec des TNS en raison de ses effets indésirables potentiellement sévères.

### II.2.2.2 Mécanisme d'action

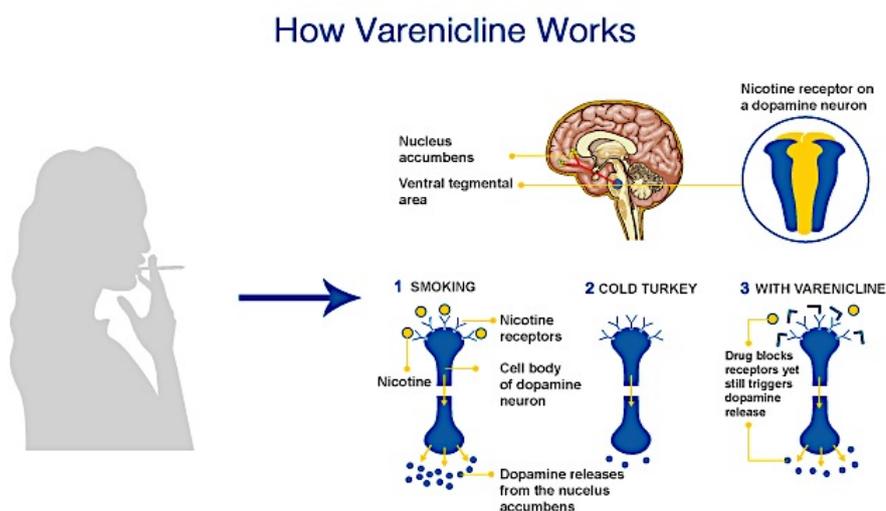


Figure 39. Mécanisme d'action de la varénicline (69)

C'est un antagoniste-agoniste partiel des récepteurs nicotiques alpha-4-bêta-2. Par son action agoniste, la varénicline permet de diminuer l'envie de fumer et limite la survenue de symptômes de sevrage. Par son action antagoniste, elle empêche la fixation de la nicotine sur les récepteurs et diminue l'effet de la nicotine inhalée.

### II.2.2.3 Posologie

Le traitement s'instaure à posologies progressives :

- 0,5 mg/jour pendant 3 jours puis

- 1 mg/jour pendant 4 jours puis
- 2 mg/jour pendant 12 semaines

L'arrêt du tabac doit être programmé 1 à 2 semaines après le début du traitement

#### II.2.2.4 Effets indésirables et contre-indication

La varénicline induit fréquemment des nausées, céphalées, sensations vertigineuses, des insomnies surtout en début de traitement. Elle peut entraîner plus rarement des troubles psychiatriques (idées suicidaires) et des troubles du rythme cardiaque potentiellement graves.

La varénicline est contre-indiquée chez la femme enceinte ou qui allaite.

### II.2.2.3 Le bupropion (Zyban®) (58, 66)

#### II.2.2.3.1 Indication

Le bupropion est aussi indiqué en deuxième intention après échec des substituts nicotiques sur prescription médicale.

#### II.2.2.3.2 Mécanisme d'action

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la dopamine et de la noradrénaline au niveau du système nerveux (noyau accumbens)

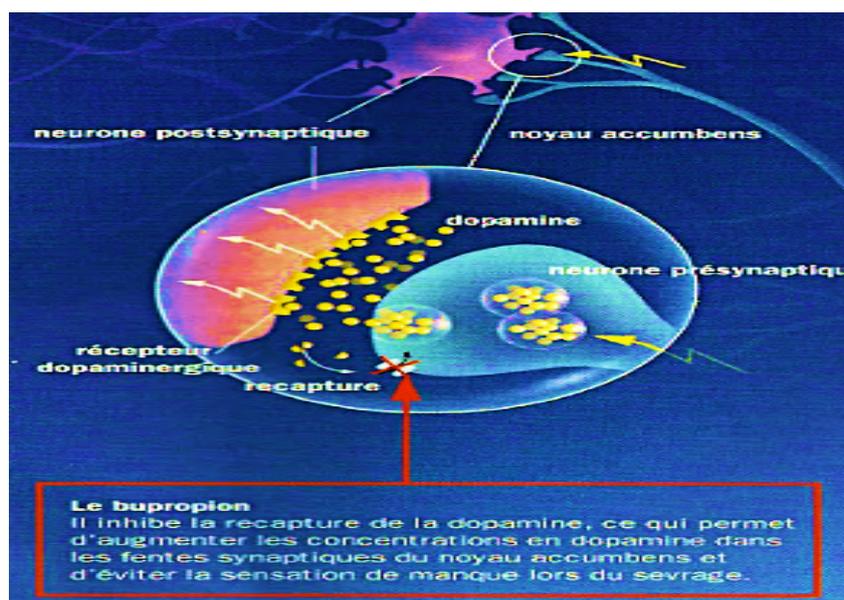


Figure 40. Mécanisme d'action du bupropion (66)

### **II.2.2.3.3 Posologie**

Le traitement s'instaure progressivement : 1 comprimé à 150 mg le matin pendant 6 jours puis 1 comprimé matin et soir durant 7 à 9 semaines. Il faut respecter un intervalle minimal de 8 heures entre 2 prises.

Le traitement débute avant l'arrêt du tabac programmé au cours ou à la fin de la deuxième semaine.

### **II.2.2.3.4 Effets indésirables et modalités de prescription**

Le bupropion induit fréquemment des troubles digestifs, une insomnie, une sécheresse buccale avec dysgueusies, des céphalées, des vertiges et de l'anxiété. Il peut aussi provoquer dans des rares cas de l'hypertension artérielle sévère et des crises convulsives. Ce dernier est l'effet indésirable le plus redouté. Il est donc nécessaire de rechercher systématiquement chez tous les patients des facteurs de risque de convulsions qui abaissent le seuil épileptogène comme :

- L'administration concomitante d'autres médicaments connus (antipsychotiques, antidépresseurs, tramadol, théophylline, stéroïdes par voie systémique, quinolones et antihistaminiques sédatifs)
- L'abus d'alcool
- L'utilisation de produits psychostimulants ou anorexigènes
- Le diabète traité par insuline ou hypoglycémiant

Et il est nécessaire de surveiller régulièrement la tension.

Le bupropion est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque de convulsions et chez la femme enceinte ou qui allaite.

### **II.2.2.4 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)**

Les TCC peuvent être conseillées en première intention chez tous les patients ayant décidé d'arrêter de fumer ou peuvent être complémentaires à une prise en charge médicamenteuse ou utilisées dans la prévention des rechutes.

Elles interviennent à un niveau comportemental, cognitif et émotionnel. Elles permettent de multiplier par deux le taux d'abstinence tabagique à 6 mois (68).

### II.2.2.5 La place de la cigarette électronique

La cigarette électronique est un dispositif à batterie dispersant sous forme de vapeur un liquide contenant un mélange de nicotine et de propylène-glycol (figure 41). De nombreuses concentrations en nicotine existent selon la recharge utilisée (70).

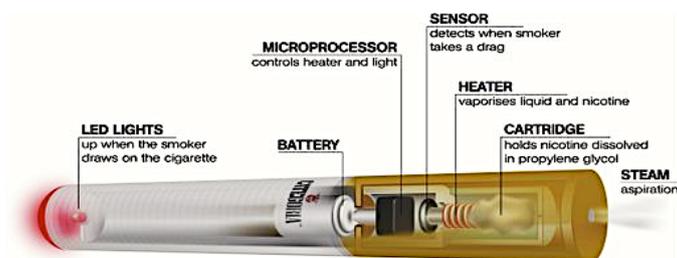


Figure 41. Mécanisme d'une cigarette électronique (71)

A ce jour, en France, la cigarette électronique ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché. Elle ne peut pas être vendue en pharmacie. Elle a le statut de produit de consommation et échappe aussi à la réglementation sur les produits de tabac. D'après l'ANSM et repris par l'HAS, les cigarettes électroniques ne sont pas recommandées dans l'aide au sevrage tabagique en raison de l'absence de données sur la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Mais la toxicité de la cigarette électronique étant moins forte que la cigarette, il n'est pas recommandé d'après l'HAS de décourager un fumeur qui a commencé à utiliser ce dispositif dans le but de s'arrêter de fumer (70).

## II.3 Traitements non pharmacologiques

### II.3.1 Réhabilitation respiratoire

Dans la prise en charge thérapeutique de la BPCO, la réhabilitation respiratoire comme les traitements pharmacologiques tient une place primordiale. Elle apporte autant de bénéfices que les traitements médicamenteux. Et pourtant, peu de patients atteints de BPCO en bénéficient car :

- Elle reste peu prescrite par les généralistes et les pneumologues en France.
- Le suivi d'un programme de réhabilitation respiratoire représente trop de contraintes surtout pour les patients travaillant encore : structures

éloignées du domicile, plages horaires insuffisantes, difficulté de coordination entre professionnels de santé (72).

Elle permet de rompre le cercle vicieux de la dyspnée/déconditionnement à l'effort (figure 42) et de maintenir dans la durée un niveau d'activités physiques quotidiennes jugé nécessaire à la santé physique et psychique du patient, de façon à diminuer les conséquences systémiques de la maladie et les coûts de santé. (35)

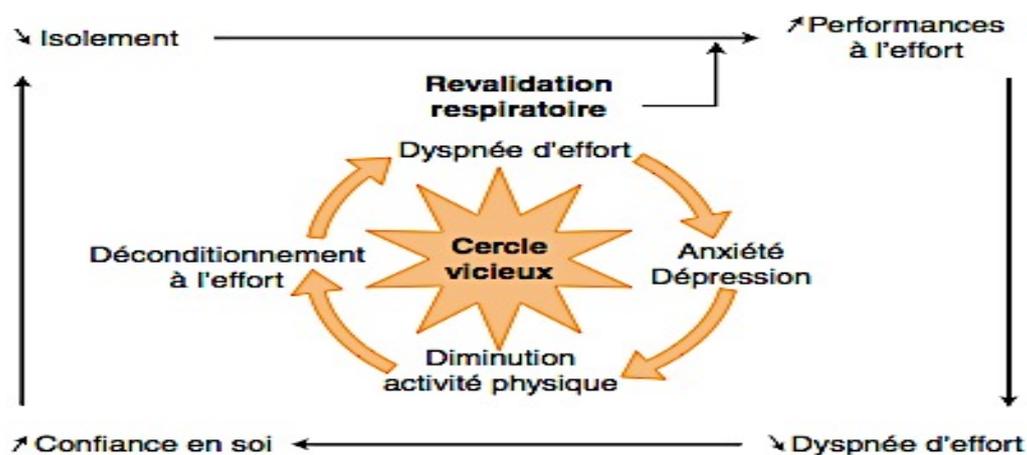


Figure 42. Rôle de la réhabilitation dans le cercle vicieux dyspnée/déconditionnement (73)

La réhabilitation respiratoire est recommandée chez tous les patients atteints de BPCO motivés, présentant une incapacité (dyspnée ou intolérance à l'exercice) et/ou un handicap respiratoire (réduction des activités sociales, professionnelles ou personnelles) malgré un traitement médicamenteux optimal (35).

Le manque persistant de motivation et d'observance du patient est une contre-indication à la réhabilitation respiratoire. Parmi les autres contre-indications on retrouve :

- certaines affections cardiovasculaires (l'insuffisance cardiaque instable, l'angor instable, les troubles du rythme non contrôlé, l'infarctus récent)
- les troubles psychiatriques ou cognitifs sévères
- l'incapacité physique à réaliser les exercices (maladie neuromusculaire ou ostéo-articulaire)

La persistance du tabac et l'oxygénothérapie ne constituent pas des contre-indications à la réhabilitation respiratoire. (35)

### **II.3.1.1 Le programme (73, 35)**

La réhabilitation respiratoire est un programme multidisciplinaire qui prend en compte l'ensemble des répercussions de la BPCO et qui nécessite une coordination des professionnels de santé.

Elle peut être réalisée lors d'une hospitalisation, en ambulatoire, dans une structure de proximité ou au domicile du patient. La durée du programme de réhabilitation recommandée est d'au moins 6 semaines et plus la durée est grande et plus l'efficacité est importante.

Après ce stage de réhabilitation, un programme de réhabilitation à long terme doit être suivi afin de maintenir à vie les bénéfices acquis.

Avant le début du programme de réhabilitation respiratoire une évaluation physique, psychique, sociale et nutritionnelle est nécessaire.

#### **II.3.1.1.1 Réentraînement à l'exercice**

Le réentraînement à l'effort consiste à un entraînement d'endurance réalisé sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique pendant une durée aussi longue que possible à effort régulier proche du seuil de dyspnée. L'entraînement peut aussi être réalisé par intervalle avec alternance de séquences courtes à forte et à faible intensité.

Des exercices plus spécifiques de force et de résistance sont réalisés pour renforcer les muscles des membres inférieurs et supérieurs.

Le but est de réduire les conséquences de la BPCO sur les muscles périphériques.

Chez des patients trop faibles et dyspnéiques pour réaliser le travail musculaire à une intensité minimum, l'électrostimulation neuromusculaire est utilisée.

#### **II.3.1.1.2 Prise en charge nutritionnelle et psychologique**

La diminution de la masse maigre chez un patient BPCO doit être combattue. Pour cela une supplémentation nutritive orale et des conseils diététiques sont associés au réentraînement physique chez les patients avec IMC bas.

En cas de surpoids, le régime alimentaire va être adapté afin de diminuer la masse grasse et de maintenir la masse musculaire.

Le soutien psychologique est nécessaire chez des patients dont la qualité de vie est fortement diminuée. Il va permettre d'aider le patient à mieux vivre avec sa maladie. Des techniques cognitivo-comportementales sont mises en place dans la réhabilitation respiratoire.

En cas d'anxiété et de dépression un psychiatre peut intervenir pour initier un traitement médicamenteux.

### **II.3.1.1.3 Kinésithérapie respiratoire**

#### **II.3.1.1.3.1 Le drainage bronchique**

En cas d'encombrement bronchique il permet d'éliminer les sécrétions bronchiques en excès et de prévenir les risques d'infections. Il est indiqué chez les patients ayant de fortes sécrétions ou ayant des difficultés à expectorer ou lors des exacerbations.

Les techniques utilisées sont la toux dirigée, la technique d'expiration forcée et l'augmentation du flux expiratoire. (35)

#### **II.3.1.1.3.2 La rééducation respiratoire**

La rééducation respiratoire consiste à l'apprentissage des mouvements nécessaires à une respiration plus efficace et la moins fatigante possible en augmentant la mobilité du diaphragme et en entraînant les muscles respiratoires accessoires.

A l'inspiration, le ventre se gonfle puis le thorax, les côtes s'écartent, le diaphragme se contracte.

A l'expiration le ventre se creuse, les côtes se resserrent, le diaphragme remonte.

Le réentraînement spécifique des muscles inspiratoires consiste à appliquer une résistance lors de l'inspiration afin d'augmenter leur force.

#### **II.3.1.1.4 L'éducation thérapeutique**

Elle apporte au patient des compétences qui vont l'aider à prendre en charge sa maladie. Les sujets abordés sont divers : la compréhension de la maladie, l'arrêt du tabac, les objectifs des traitements, l'adhésion aux traitements, la prévention et la gestion des exacerbations. L'éducation thérapeutique est associée à une réduction des recours aux soins et à une meilleure qualité de vie.

### **II.3.1.2 Les bénéfices**

La réhabilitation respiratoire a de nombreux bénéfices dans la prise en charge de la BPCO. Elle a une efficacité sur la tolérance à l'effort, les symptômes de dyspnée et la qualité de vie du patient permettant une plus grande autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Elle permet la réduction du coût des soins en prévenant les exacerbations ou en limitant les hospitalisations pour exacerbation. (73)

### **II.3.2 La chirurgie (25)**

Les traitements chirurgicaux font partie, avec l'arrêt du tabagisme et l'oxygénothérapie au long court, des moyens thérapeutiques permettant un gain en terme de survie. Leurs indications sont très limitées. Trois types de traitements chirurgicaux peuvent être envisagés chez certains patients atteints de BPCO :

- La chirurgie de réduction de volume pulmonaire chez les patients porteurs d'un emphysème diffus avec distension thoracique, sans véritable bulle compressive.
- La transplantation pulmonaire dont les recommandations sont très strictes (VEMS <25%, âge <60ans, absence de comorbidités graves, invalidité majeure malgré l'oxygénothérapie, traitement médical optimal).
- La résection de bulles d'emphysème (dans le cas de grosse bulle unique).

### **II.3.3 La ventilation mécanique**

La ventilation non invasive est indiquée en cas d'échec de l'OLD, lorsque le patient présente une exacerbation aigue avec acidose respiratoire décompensée (ph<7,35). Elle permet l'amélioration de la survie, la diminution de la fréquence des intubations et de la durée de séjour d'hospitalisation. (25)

## II.4 Récapitulatif des objectifs atteints par les principaux traitements dans la prise en charge de la BPCO selon le niveau de preuve scientifique (35)

Objectifs	Arrêt du tabac	Réhabilitation si dyspnée chronique malgré bronchodilatateurs	Bronchodilatateurs longue durée [bêta-2LD ou anticholinergique LD (tiotropium)] si dyspnée chronique	Association CSI et bêta-2LD si VEMS < 50 % (ou < 60 %), et exacerbations	Oxygène si insuffisance respiratoire chronique
Prévenir l'aggravation fonctionnelle (VEMS)	Elevé	NA	Faible	Faible	NA
Soulager les symptômes	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé	Modéré
Améliorer la tolérance à l'exercice	Modéré	Elevé	Elevé	Modéré	Modéré
Améliorer la qualité de vie	Modéré	Elevé	Elevé	Elevé	Modéré
Exacerbations	Modéré	Modéré	Elevé	Elevé	NA
Insuffisance respiratoire/ HTAP	Elevé	Faible	Faible	Faible	Elevé
Réduire la mortalité	Elevé	Faible	Faible	Faible	Elevé

Tableau 8. Niveau de preuve scientifique des traitements dans la prise en charge de la BPCO (35)

## II.5 Perspectives thérapeutiques

Les nouvelles thérapeutiques à l'étude ou en développement ciblent principalement les phénomènes d'inflammation et de remodelage des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire. Des nouveautés sont prochainement attendues avec le traitement par réduction de volume pulmonaire au moyen de dispositifs spiralés ciblant une certaine catégorie de patients atteints de BPCO sévère ainsi que le développement de nouvelles associations de médicaments déjà existants parmi les bronchodilatateurs afin d'améliorer l'observance.

### – Les inhibiteurs spécifiques des phosphodiésterases type 4 en France ?

La PDE4 est une enzyme qui dégrade l'AMPc spécifiquement au niveau des cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages, lymphocytes CD8) et les cellules structurales impliquées dans l'inflammation bronchique de la BPCO. Théoriquement, l'inhibition spécifique de cette enzyme permet de cibler l'effet anti-inflammatoire et de minimiser les effets indésirables contrairement à la théophylline (74).

Le roflumilast, anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des inhibiteurs de phosphodiésterase-4, est la seule molécule de cette famille ayant une AMM européenne délivrée le 5 juillet 2010. Elle est indiquée pour un phénotype cible de la BPCO c'est-à-dire dans le traitement de la BPCO sévère associée à une bronchite

chronique et de fréquentes exacerbations répétées en complément d'un traitement bronchodilatateur (74).

D'après les études cliniques contre placebo, le roflumilast permet d'améliorer le VEMS et de réduire la fréquence des exacerbations. Mais d'après le compte rendu de la HAS de 2012 ces bénéfices ne sont pas cliniquement pertinents et il n'y a aucune donnée sur la dyspnée et la qualité de vie (75).

De plus, les effets indésirables de ce médicament tels que nausées (3 à 5%), perte de poids, diarrhées (8%), effets neuropsychiatriques (anxiété, dépression) représentent un risque majeur chez des patients BPCO sévères (75).

Enfin, la place du roflumilast dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie par rapport aux corticoïdes. Aucune étude n'a encore comparé le roflumilast avec les associations bêta-2-agoniste/corticoïdes (74).

Tous ceux-ci expliquent que ce médicament ne soit pas accepté par toutes les autorités de santé. Il n'est pas commercialisé en France. La HAS donne un avis défavorable au remboursement du roflumilast dans le traitement de la BPCO (74).

– Les traitements en cours d'études cliniques :

- *Les macrolides au long cours* : les effets immunomodulateurs ou anti-inflammatoires sembleraient diminuer la fréquence des exacerbations. Mais des problèmes de toxicité auditive et de résistances bactériennes sont à craindre. (76)
- *Les statines* : elles ont un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire. Elles réduisent la morbidité et la mortalité des patients atteints de BPCO en ayant un impact avant tout sur les comorbidités cardiovasculaires. (77)  
Elles diminueraient le nombre et la gravité des exacerbations. Mais la pertinence de ses effets cliniques sur la BPCO reste limitée car les études qui ont été effectuées ne sont ni prospectives ni randomisées. (77,78)
- *Le traitement par réduction de volume pulmonaire endobronchique* au moyen de dispositifs spiralés dans l'emphysème sévère. Cette technique consiste à poser des sortes de petits ressorts à mémoire de forme qui viennent

comprimer le tissu pulmonaire permettant de réduire le volume pulmonaire excédentaire tout en redonnant une certaine élasticité au parenchyme pulmonaire. Elle pourrait offrir une alternative moins invasive au traitement de réduction chirurgicale pour les patients présentant une obstruction bronchique importante avec emphysème sévère. L'étude Revolens, contrôlée, randomisée, multicentrique, lancée début 2013 a pour objectif de valider l'efficacité de cette nouvelle technologie très prometteuse (79).

– Les voies de recherche ciblant les molécules de l'inflammation :

- *Les inhibiteurs du TNF-alpha* : les anticorps monoclonaux (infiximab et adalimumab) n'ont pas montré de résultats encourageants dans les essais thérapeutiques (76)
- *Les inhibiteurs du leucotriène B4* : le leucotriène B4 est un facteur chimiotactique des neutrophiles et il pourrait être inhibé par le blocage de son récepteur ou de sa synthèse par inhibition de la 5-lipoxygénase (76)
- *Les activateurs de la HDAC 2* : Selon certaines études la théophylline semblerait, à faible dose, avoir la capacité de restaurer l'activité de la HDAC 2 et donc de rendre les corticoïdes plus efficaces dans le traitement de l'inflammation de la BPCO. En effet, l'association corticoïdes et théophylline entraîne, chez les patients BPCO, une diminution de PNN et de l'IL-8 dans les expectorations. Mais de nouvelles études cliniques, contrôlées, randomisées, en double aveugle sont nécessaires afin de prouver que l'association corticoïdes et théophylline a un bénéfice clinique chez les patients atteints de BPCO (79 bis).
- *Les inhibiteurs de chimiokines (anti-IL8), les antagonistes des récepteurs des chimiokines, les inhibiteurs de protéines kinases, les anti-protéases sont en cours d'expérimentation (76).*

### III Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de la BPCO repose sur 2 grands axes :

- Le traitement de fond de la maladie qui comprend la lutte contre les facteurs de risque, la prévention des exacerbations, le soulagement des symptômes avec amélioration de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie et la prise en charge des comorbidités.
- Le traitement des exacerbations

#### III.1 BPCO à l'état stable (8, 80, 81)

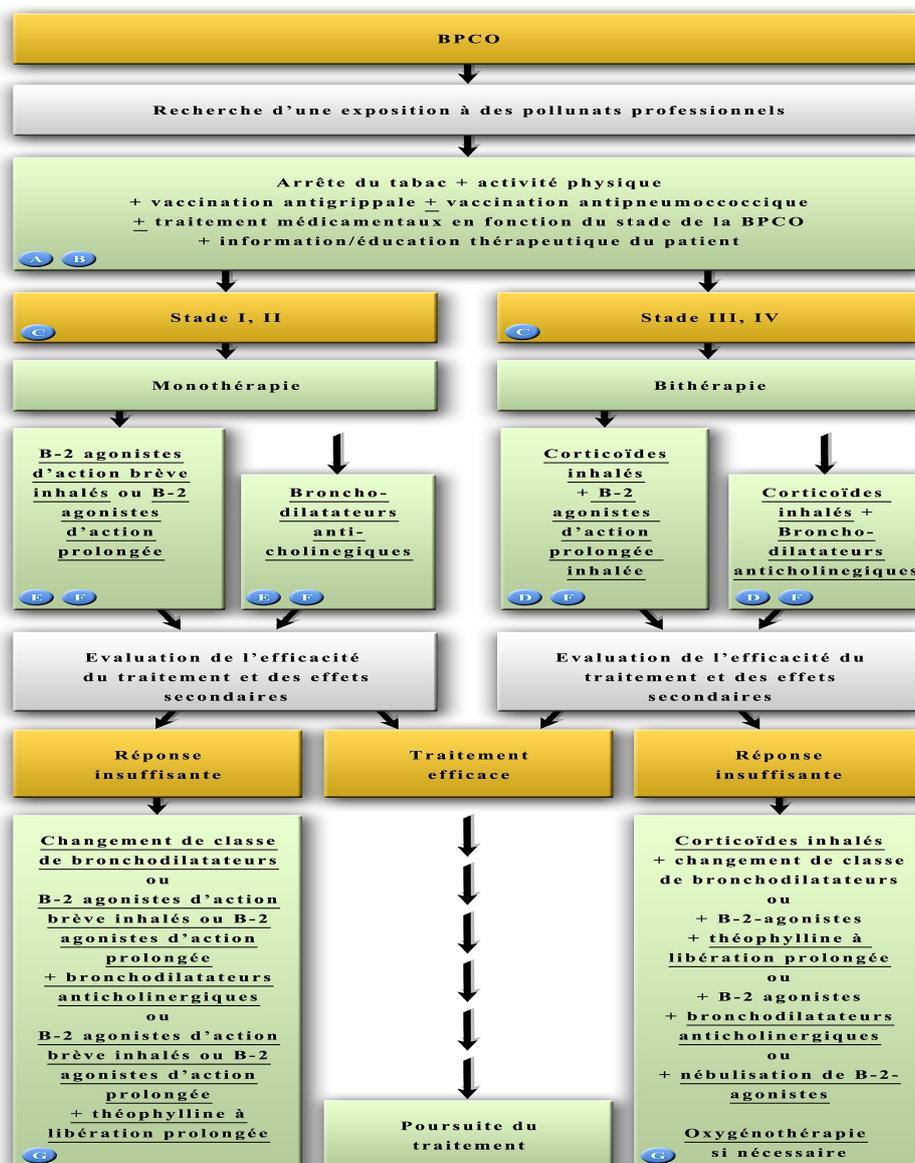


Figure 43. Stratégies thérapeutiques dans la BPCO d'après Vidal recos modifié (80)

### III.1.1 Prévention et réduction des facteurs de risque (figure 43)

- L'arrêt définitif du tabac et/ou de l'exposition à des polluants en particulier en milieu professionnel (A) sont indispensables pour stabiliser l'évolution de la maladie quelque soit le stade de la BPCO.
- La lutte contre les infections respiratoires et la pollution atmosphérique pour prévenir les exacerbations (A) : La vaccination antigrippale doit être effectuée tous les ans et la vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans surtout chez les insuffisants respiratoires chroniques. En cas de pic de pollution les patients doivent de préférence éviter de sortir et de réaliser des efforts importants.

### III.1.2 Les traitements (figure 43)

- La prise en charge médicamenteuse de la BPCO se fait par palier en fonction des stades de sévérité de la maladie et de la réponse au traitement. Les bronchodilatateurs sous forme inhalée sont le principal traitement symptomatique. En première intention ce sont les bronchodilatateurs de courte durée d'action utilisés (stade I) puis lorsque la dyspnée persiste après plusieurs doses par jour on passe aux bronchodilatateurs de longue durée d'action (stade II). Le choix du bronchodilatateur (E) dépend de la réponse thérapeutique et des effets indésirables. Si la dyspnée persiste toujours, l'association de bronchodilatateurs de longue durée d'action de classe différente est à envisager (G). Au stade III en cas d'exacerbations fréquentes les corticoïdes (D) sous forme inhalée peuvent être utilisés mais uniquement en association fixe à un bronchodilatateur de longue durée d'action (D). la théophylline (G) a un rapport efficacité/tolérance inférieur à celui des bronchodilatateurs inhalés et n'est recommandée qu'en deuxième intention de préférence associée à un bronchodilatateur. Au stade IV lors d'insuffisance respiratoire chronique sévère l'oxygénothérapie (G) de longue durée et/ou la ventilation invasive en association aux autres traitements sont nécessaires.
- La réhabilitation respiratoire (C) doit être proposée dès que le patient présente un handicap d'origine respiratoire (souvent à partir du stade II).

- L'éducation thérapeutique (B) du patient est essentielle dès l'annonce du diagnostic de la BPCO. Elle doit être utilisée à tous les stades de la maladie. Elle a un rôle important dans la prévention des exacerbations et comprend :
  - L'observance des traitements inhalés
  - La compréhension de la maladie et des traitements
  - L'identification des signes cliniques d'aggravation de la maladie

### **III.2 Les Exacerbations (29, 82)**

Rappelons que les exacerbations répétées aggravent à long terme le déclin de la fonction respiratoire, la qualité de vie, la mortalité et les coûts de santé des patients atteints de BPCO. La prise en charge des exacerbations est donc primordiale dans la stratégie thérapeutique de la BPCO. Le traitement des exacerbations s'adapte en fonction du stade de sévérité et des facteurs de risque associés :

- Les bronchodilatateurs : La recommandation de première intention est l'augmentation des doses ou de la fréquence des bronchodilatateurs de courte durée d'action jusqu'à l'amélioration des symptômes. L'administration de bronchodilatateurs de courte durée d'action par nébulisation est souvent recommandée car elle demande moins de coopération du patient au niveau respiratoire. L'association de bronchodilatateurs est envisagée si les symptômes ne s'améliorent pas.
- L'oxygénothérapie indispensable au cours des exacerbations aiguës chez les patients hypoxémiques. Elle est souvent associée aux bronchodilatateurs.
- Les corticoïdes par voie systémique peuvent être utilisés lorsque la dyspnée augmente malgré un traitement optimal par les bronchodilatateurs et l'oxygénothérapie. La durée de traitement est courte de 7 à 14 jours étant donné que les effets bénéfiques sur la dyspnée et le VEMS s'observent lors des premiers jours de traitement et que le risque d'apparition d'effets indésirables est d'autant plus important que la durée du traitement est longue. La posologie de 0,5 mg/kg/jour d'équivalent de prednisone semble être le meilleur compromis entre l'efficacité et les risques. Les effets indésirables comme l'hyperglycémie, l'augmentation des myopathies iatrogènes, les

pneumonies demandent une surveillance clinique accrue. L'arrêt du traitement par corticoïdes s'effectue sans paliers de décroissance.

- L'antibiothérapie n'est pas systématique. Elle est indiquée si le patient présente des expectorations avec purulence franche et/ou l'exacerbation est sévère (dyspnée au moindre effort) et/ou la présence de facteurs de risque comme des comorbidités cardiovasculaires. La durée de l'antibiothérapie en pratique est de 5 à 10 jours. Il est nécessaire de rappeler que l'antibiothérapie n'est bénéfique que pour une petite partie de patients exacerbés. Les étiologies bactériennes constituent une minorité des étiologies des exacerbations.
- La kinésithérapie respiratoire avec le drainage bronchite
- Les anticoagulants : au cours des exacerbations de BPCO, la prescription d'héparines de bas poids moléculaire est recommandée pour limiter le risque élevé de complications thromboemboliques (82)
- La ventilation mécanique est envisagée chez les patients dont l'exacerbation provoque une acidose avec  $\text{pH} < 7,3$ . Elle relève de structures spécialisées où une surveillance intensive est possible.

#### **IV Rôles du pharmacien**

Les pharmaciens d'officine, professionnels de santé de proximité, occupent une place importante dans le système de santé grâce à de nombreux atouts :

- Leur répartition homogène sur l'ensemble du territoire
- Leur accessibilité et leur disponibilité (pas besoin de rendez-vous)
- Leurs contacts fréquents avec le public (4 millions de personnes fréquentent les pharmacies par jour en France)
- Leur formation scientifique et professionnelle
- Leur connaissance globale du patient (contexte familial, lieu de vie)
- Une relation de confiance avec le patient

- Le suivi des praticiens de santé (83)

La loi HPST promulgué en juillet 2009 a défini la place du pharmacien d'officine dans les soins de premier recours : la dispensation et l'administration des médicaments, des produits et dispositifs médicaux, les conseils pharmaceutiques, la prévention et le dépistage, l'orientation dans le système de soins et l'éducation pour la santé (84). Et elle lui octroie aussi de nouvelles missions telles que l'éducation thérapeutique, les actions d'accompagnement du patient pour des pathologies chroniques (85).

En 1998, l'OMS a proposé une définition générale de l'éducation thérapeutique : « Elle 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 a ainsi pour but d'aider les patients à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer avec les soignants et à maintenir leur qualité de vie. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. » (86). L'implication du patient dans sa prise en charge est indispensable dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

#### **IV.1 Aide au sevrage tabagique**

Les pharmaciens ont un rôle important à jouer dans le sevrage tabagique, tant en matière de sensibilisation, d'initiation de traitement pour des fumeurs faiblement à moyennement dépendants, de suivi des fumeurs que de préventions des rechutes. Son rôle est aussi d'orienter le patient vers une consultation médicale en cas de dépendance très forte, d'affections psychologiques associées.

Le conseil minimal « fumez-vous ? Désirez-vous arrêter de fumer ? » doit être renouvelé à chaque fois que le patient se présente à la pharmacie (66). Pour que l'aide au sevrage tabagique soit un succès il faut que le pharmacien s'implique personnellement en se formant à l'accompagnement du patient au sevrage tabagique.

#### **IV.2 Informer le patient sur sa maladie et ses traitements (87)**

Pour que le patient adhère aux traitements de la BPCO, il faut qu'il comprenne les mécanismes de sa maladie, l'action et les bénéfices des médicaments ainsi que les effets indésirables importants. Toutes ces informations doivent être adaptées à

chaque patient. Ainsi des outils sont nécessaires afin de faciliter la transmission des informations aux patients. La SPLF a mis en place en juillet 2013 un carnet de suivi (figure 44 et 45) pour les patients atteints de BPCO. Il permet non seulement d'informer le patient sur la BPCO et sa prise en charge mais aussi de faciliter la coordination entre les professionnels de santé, le patient et son entourage. C'est un véritable outil de communication nécessaire lorsque le parcours de soins est complexe tel qu'on le rencontre avec la BPCO. Pour l'instant ce carnet est remis au patient par le pneumologue ou le médecin généraliste. Mais cet outil sera d'une aide précieuse pour le pharmacien lors de la mise en place d'entretien pharmaceutique sur la BPCO au sein de l'officine.

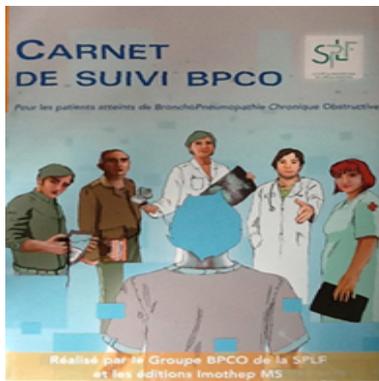


Figure 44. Carnet de suivi BPCO (87)

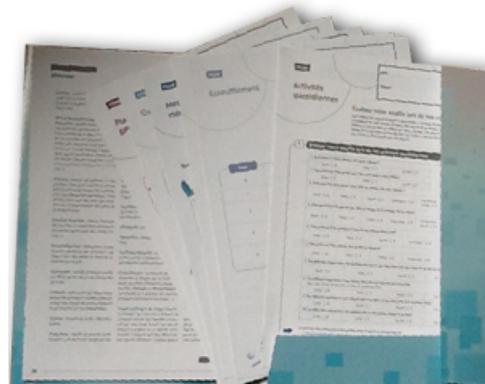


Figure 45. Carnet de suivi BPCO (87)

### IV.3 Bonne utilisation des dispositifs d'inhalation (56, 57)

La bonne utilisation des dispositifs d'inhalation permet d'obtenir une observance optimale du traitement de la part du patient. L'inobservance thérapeutique dans la BPCO peut engendrer des modifications des traitements et l'aggravation de l'état du patient avec des épisodes plus fréquents d'exacerbation. Il faut utiliser le dispositif le mieux adapté au patient. Il est donc indispensable d'expliquer, de montrer et de faire manipuler les dispositifs au patient au sein de l'officine afin de vérifier la technique d'inhalation. Pour cela, il est intéressant de disposer de dispositifs placebo (fournis par les laboratoires). Des fiches sur la bonne utilisation des dispositifs d'inhalation peuvent également servir de support à l'éducation du patient. La caisse d'assurance maladie met à disposition sur leur site « ameli.fr » ces fiches. L'ordre des pharmaciens met à disposition des pharmacies des fiches d'évaluation sur les bons gestes à effectuer pour chaque dispositif sur le site « www.cespharm.fr »(annexe 6).

Lors de la dispensation des dispositifs d'inhalations de nombreux conseils sont à donner aux patients et à évaluer lors de chaque renouvellement de l'ordonnance :

- Les gestes respiratoires à effectuer et le fonctionnement de l'appareil.
- Se rincer la bouche avec de l'eau après l'administration de corticoïdes pour prévenir la candidose buccale et l'enrouement de la gorge. Boire de l'eau après l'administration d'un anticholinergique pour hydrater la muqueuse buccale.
- L'entretien des dispositifs d'inhalation :
  - Pour la chambre d'inhalation : Le masque ou l'embout buccal doit être nettoyé à l'eau à chaque utilisation. La chambre doit être lavée au moins une fois par semaine en laissant tremper toutes les pièces dans une solution de liquide vaisselle tiède pendant 15 minutes. Le rinçage s'effectue à l'eau claire et le séchage se fait à l'air libre afin de limiter les phénomènes électrostatiques pour les chambres en aluminium ou en métal (Vortex®). Pour les chambres en plastique ou en polycarbonate (Able Spacer®, Aerochamber® Plus) le rinçage ne doit pas être effectué.
  - Pour l'appareil à nébulisation : la tubulure et l'embout buccal pour nébulisation se nettoient à l'eau savonneuse puis le rinçage à l'eau puis le séchage à l'air libre.
  - Pour les inhalateurs de poudre sèche il faut juste utiliser un chiffon doux et sec.

#### **IV.4 Détecter les signes d'alerte (83)**

Le pharmacien doit éduquer le patient à la reconnaissance précoce des signes d'alerte d'exacerbation susceptible d'aggraver la BPCO et à y faire face. Il est conseillé une consultation médicale lorsque le patient observe une augmentation de la dyspnée, de la toux et du volume des expectorations ou un recours aux urgences si il y a apparition d'une cyanose, d'œdèmes des membres inférieurs, des troubles cardiaques, des troubles de la conscience...

Il est important de faire rappeler que la capacité respiratoire doit être contrôlée régulièrement par le médecin.

#### **IV.5 Règles hygiéno-diététiques**

L'alimentation doit être équilibrée en fonction des besoins nutritionnels de la personne. Toute personne en surpoids doit limiter les aliments gras et sucrés (27). Chez les personnes dénutries une alimentation plus riche en protéine (viandes, poissons) est conseillée pour maintenir une masse maigre suffisante. Au stade sévère de la BPCO la supplémentation en compléments nutritionnels oraux hyper-énergétiques et hyper-protéinés est souvent nécessaire (27).

Une hydratation suffisante (2 à 3 litres par jour) est recommandée pour une fluidification optimale des sécrétions bronchiques (27).

Les personnes atteintes de BPCO, quelque soit leur niveau de sévérité, doivent maintenir une activité physique quotidienne adaptée à leur capacité respiratoire pour éviter de tomber dans le cercle vicieux du déconditionnement musculaire.

#### **IV.6 Conseils sur la sexualité (88)**

L'acte sexuel est un effort physique « équivalent à la montée d'un étage ». Cela entraîne chez les patients BPCO une dyspnée limitant les rapports sexuels et altérant ainsi leur qualité de vie. Certains conseils sont à prodiguer pour limiter cet essoufflement :

- Eviter les positions qui compriment le thorax et l'abdomen
- Utiliser un bronchodilatateur de courte durée d'action avant et pendant l'acte
- Poursuivre l'oxygénothérapie pendant l'acte si nécessaire

#### **IV.7 Conseils aux voyageurs (62)**

Avant un départ en voyage, une personne atteinte de BPCO doit un minimum s'organiser et discuter avec son pneumologue. Il faut prévoir une quantité suffisante de médicaments. En cas d'utilisation de l'oxygénothérapie, il est nécessaire d'avertir les compagnies d'assistance et de prévenir en cas de voyage par avion les compagnies aériennes au minimum 15 jours à l'avance. Durant un vol, l'oxygène est délivré par des bouteilles spécifiques « aéronautiques » utilisables uniquement dans l'avion. Mais il existe aujourd'hui des concentrateurs portables facilement transportables qui permettent une plus grande liberté d'utilisation dont certaines compagnies aériennes acceptent leur utilisation en cabine.

#### **IV.8 Rappel sur les vaccinations**

IL faut proposer systématiquement la vaccination antigrippale annuelle chez tous les malades atteints de BPCO et la vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans aux patients BPCO au stade d'insuffisance respiratoire chronique.

#### **IV.9 Les entretiens pharmaceutiques**

Depuis la convention pharmaceutique du 4 avril 2012, signée entre les syndicats des pharmaciens et l'Assurance maladie, les pharmaciens se sont vus confier de nouvelles missions rémunérées d'éducation thérapeutique et d'accompagnement auprès des patients chroniques nommées « entretiens pharmaceutiques individualisés ». Le but de ces entretiens est d'améliorer la qualité de prise en charge des patients au sein de l'officine.

Pour l'instant ces entretiens pharmaceutiques ont débutés avec l'arrêté publié au « journal officiel » du 24 juin 2013 et avec comme premier objectif « de lutter contre les risques d'accidents iatrogéniques, en s'engageant sur la diminution de leur incidence chez les patients chroniques sous traitement par anticoagulants oraux, ainsi qu'à l'amélioration de l'observance de ces patients » (89). D'autres entretiens pharmaceutiques ont vu le jour au début de l'année 2014 avec pour mission le suivi et l'éducation thérapeutique des patients asthmatiques.

A l'avenir, on espère que des entretiens pharmaceutiques seront organisés pour améliorer la prise en charge de la BPCO.

Quelques règles à respecter pour réaliser les entretiens pharmaceutiques :

- Seul le pharmacien titulaire et les pharmaciens adjoints peuvent réaliser des entretiens pharmaceutiques.
- Une formation des pharmaciens sur les pathologies ou encore sur la conduite de l'entretien est indispensable.
- Aménager un local au sein de l'officine pour être isolé visuellement et auditivement (89).

#### **IV.10 Dépistage et orientation pour le diagnostic de la BPCO (41, 90)**

La loi HPST de juillet 2009 reconnaît aux pharmaciens d'officine la possibilité d'exercer de nouvelles missions dont entre autre le dépistage de certaines

pathologies. En effet, le pharmacien, par son accessibilité et ses compétences, semble idéalement positionné pour mener ce type d'action.

Dans le cas de la BPCO, l'objectif est de dépister un trouble ventilatoire obstructif chez les patients à risque afin de les orienter vers leur médecin pour effectuer un diagnostic. Pour cela un questionnaire va permettre de rechercher les patients présentant des facteurs de risque de BPCO puis une mesure du souffle, à l'aide d'un mini-spiromètre, est effectuée sur ces patients pour détecter ou non une obstruction bronchique.

#### Le questionnaire :

- Quel âge avez vous ?
- Quelle est votre profession ?
- Vous êtes fumeur ou ex-fumeur ?
- Combien de cigarettes fumez-vous ou fumiez-vous par jour ? Depuis combien de temps ?
- Vous toussiez plusieurs fois par jour ?
- Vous êtes plus souvent essouffé par rapport aux personnes de votre âge ?
- Suivez vous un traitement ?

#### La spirométrie à l'officine :

- **Les outils :** les mini-spiromètres Piko-6, Neo-6, Bpco-6 validés pour le dépistage



Figure 46. Mini-spiromètre Piko 6 (90)

- **Le test :**

Il doit être effectué dans un espace de confidentialité et de préférence sur rendez vous car il nécessite un minimum de 15 minutes.

Il faut s'assurer que le patient n'est pas fumé 2 heures avant, qu'il n'a pas subi d'intervention chirurgicale depuis moins de 3 semaines et qu'il n'a pas d'infection.

Le déroulement de la manœuvre doit être expliqué en mimant le geste pour une bonne compréhension du patient.

Le test doit être effectué au moins 3 fois.

- **L'interprétation des résultats :**

- $VEMS/VEM6 > 0,80$  (indicateur sur zone verte) la fonction pulmonaire est normal.
- $0,70 < VEMS/VEM6 < 0,80$  (indicateur sur zone jaune) possibilité d'avoir un trouble ventilatoire obstructif et nécessite une orientation vers une consultation médicale
- $VEMS/VEM6 < 0,70$  (indicateur sur zone rouge) un trouble ventilatoire est vraisemblable. Une consultation médicale rapide est nécessaire.

Le pharmacien, quelque soit les résultats du test, doit apporter ses conseils sur l'hygiène de vie comme l'arrêt du tabac et la nécessité de pratiquer une activité physique régulière.

- **la formation**

Il est impératif, pour obtenir des mesures de bonne qualité lors du test spirométrique, que le pharmacien est suivi auparavant une formation sur la BPCO et sur la manipulation de l'appareil.

#### **IV.11 Les médicaments à éviter**

Le pharmacien doit être vigilant aux différents médicaments susceptibles d'aggraver l'état respiratoire chez les patients atteints de BPCO que ce soit en automédication ou sur prescription :

- Les antitussifs sont à proscrire en général car ils bloquent l'évacuation des sécrétions en inhibant la toux et en particulier ceux à base de codéine et de dérivés de la codéine qui de plus peuvent aggraver la détresse respiratoire.

- Les antalgiques opiacés, les benzodiazépines et les autres médicaments dépresseurs respiratoires sont à utiliser avec précaution.

## **V Projet de santé publique : PRS du Nord-Pas-de-Calais : Programme d'action 2012-2016 sur la BPCO**

### **V.1 Les ARS**

La loi « hôpital, patients, santé et territoire » a créé les agences régionales de santé afin de mieux réorganiser à l'échelon régional notre système de santé pour le rendre plus efficace. Elles ont pour objectifs de contribuer à réduire les inégalités territoriales en santé, assurer un meilleur accès aux soins, organiser les parcours de soins en fonction des patients, assurer une meilleure efficacité des dépenses de santé. Chaque ARS a du définir ce qu'on appelle un projet régionale de santé (PRS) pour 5 ans. (91)

### **V.2 Le PRS**

Le projet régional de santé (figure 47) définit « les objectifs pluriannuels des actions que mène l'ARS dans ses domaines de compétences, ainsi que les mesures tendant à les atteindre en prenant en compte les spécificités locales (état de santé de la population, modalités de recours aux soins) et en se référant aux plans nationaux de santé publique »

Il est constitué de :

- Un plan stratégique régional de santé (PSRS), qui définit les orientations et les objectifs de santé pour la région.
- De schémas : un schéma régional de prévention (SRP), un schéma régional de l'offre de soins (SROS) et un schéma régional de l'offre médico-sociale (SROMS)
- De programmes : le programme régional d'accès à la prévention et aux soins (PRAPS), le programme régional de gestion du risque (PRGRD), le programme interdépartemental d'accompagnement des handicaps et de la perte d'autonomie, programme télémédecine ainsi que d'autres programmes spécifiques selon les besoins de la région. (92)



Figure 47. Architecture du PRS (92)

### V.3 Le programme BPCO 2012-2016 (93)

La région du Nord-Pas-De-Calais est l'une des régions de France les plus touchées au niveau de la BPCO. D'après une étude effectuée en 2011 sur la prise en charge de la BPCO dans la région Nord-Pas-De-Calais auprès des professionnels de santé et des patients, l'ARS Nord-Pas-De-Calais a soulevé de nombreuses difficultés dans le parcours de soins des personnes atteintes de BPCO comme :

- Une mauvaise connaissance de la maladie et de ses facteurs de risque
- Un dépistage peu répandu par les médecins de premier recours
- De mauvais déterminants de santé (consommation de tabac, activité physique faible)
- La prescription peu répandue de la réhabilitation respiratoire alors qu'elle est recommandée par la HAS et la SPLF dès l'apparition d'un handicap respiratoire
- La difficulté de suivre un programme de réhabilitation (mauvaise répartition des centres de réhabilitation sur la région).
- La faible coordination entre les professionnels de santé de premiers recours et entre le médecin traitant et le pneumologue qui participent à la prise en charge du patient.

Elle a donc mis en place un programme d'action spécifique qui s'étend sur 5 ans de 2012 à 2016 afin d'améliorer la prise en charge de la BPCO. Ce programme met en place 6 axes d'interventions :

➤ **Axe 1** : Communiquer pour mieux prévenir

- Faire connaître la BPCO et ses facteurs de risque au grand public. Renforcer la lutte contre le tabac.
- Amener les personnes à risque à se faire connaître

➤ **Axe 2** : Accentuer le dépistage de la BPCO

- Amener les professionnels de santé à rechercher une BPCO chez les personnes à risque avec notamment les nouvelles missions du pharmacien : le dépistage des personnes à risque de BPCO dans les officines et l'orientation vers leur médecin traitant.

➤ **Axe 3** : Accentuer la formation des professionnels de santé à la prise en charge de la BPCO

- Amener les professionnels de santé à mieux s'approprier les recommandations de prise en charge.

➤ **Axe 4** : Organiser l'offre de réhabilitation respiratoire

- Pouvoir proposer à chaque personne pour laquelle une réhabilitation respiratoire est indiquée, une offre adaptée à sa situation, à ses besoins et à ses contraintes.
- Pouvoir développer une alternative à la réhabilitation respiratoire via l'éducation thérapeutique du patient par les professionnels de santé de première intention.

➤ **Axe 5** : Accompagner le patient

Donner aux patients les connaissances, les moyens et les outils pour s'impliquer dans leur parcours de santé

➤ **Axe 6** : Evaluer

L'impact du programme régional BPCO sera évalué sur 5 ans à partir des indicateurs suivants : la mortalité, la morbidité, la montée des offres de réhabilitation respiratoire et la qualité des pratiques professionnelles.

# Conclusion

La BPCO est une maladie respiratoire chronique dont l'inflammation des petites voies aériennes et du parenchyme pulmonaire joue un rôle central dans son apparition et son développement. C'est une maladie lente et insidieuse dont la morbidité et mortalité sont en hausse. Elle est responsable d'un handicap important par la dyspnée, le risque d'insuffisance respiratoire chronique et les exacerbations qu'elle induit, limitant les activités quotidiennes de la vie. Ce n'est pas qu'une maladie respiratoire, des manifestations extra-respiratoires (ou comorbidités) viennent aggraver considérablement la qualité de vie et le pronostic vital des patients.

Il est important de poser un diagnostic précoce par spirométrie chez les sujets à risque. L'arrêt du tabac est le seul traitement permettant de ralentir l'évolution de la maladie. La prévention et la lutte contre l'exposition tabagique et professionnelle sont des priorités des politiques de santé.

Bien que la BPCO soit incurable, des traitements médicamenteux et non médicamenteux adaptés à la gravité de la maladie permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques le rôle et surtout la place des traitements sont mieux connus. Les recommandations issues des sociétés savantes basées sur des hauts niveaux de preuve doivent être respectées afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient. Les bronchodilatateurs, associés au dispositif d'inhalation le mieux adapté, restent le principal traitement symptomatique médicamenteux. Il faut promouvoir la réhabilitation respiratoire qui a fait au moins autant ses preuves que les bronchodilatateurs sur l'amélioration de la dyspnée et la qualité de vie. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont nécessaires pour prévenir les exacerbations. Les corticoïdes ne doivent être utilisés uniquement en association avec les bronchodilatateurs à partir du stade III de la BPCO. Et une prise en charge de la BPCO doit être globale en tenant compte des différentes comorbidités. Des progrès importants sont encore à attendre pour voir la commercialisation de nouveaux médicaments ciblant spécifiquement les mécanismes inflammatoires.

Grace à la loi HPST, les compétences du pharmacien d'officine s'élargissent dans la prise en charge des maladies chroniques telles que la BPCO. Des missions telles que l'éducation thérapeutique et l'accompagnement du patient, le dépistage et l'orientation du patient dans le système de soins permettront d'améliorer la prise en charge de la BPCO. D'ailleurs, l'ARS du Nord Pas De Calais a élaboré un programme d'action qui s'étend de 2012 à 2016 afin d'améliorer la prise en charge de la BPCO et dont l'un des objectifs vise à amener les professionnels de santé dont le pharmacien à dépister les patients à risque de BPCO et à éduquer les patients atteints de BPCO.

# **Annexes**

## Annexe 1 : Activités professionnelles et risque de BPCO (8)

<b>Activité professionnelle avec risque avéré de BPCO</b>	<b>Activité professionnelle avec risque possible de BPCO</b>
Secteur minier : exposition à la silice, travaux au fond des mines de charbon et de fer	Travailleurs de bois
Bâtiments et travaux publics : creusement des tunnels, asphaltage des routes, autres BTP avec exposition chronique	Soudage
Fonderie et sidérurgie : expositions à plusieurs particules minérale (charbon, silice, poussières métalliques), exposition à des gaz ou des fumées (émissions des fours, fumées métalliques, oxyde de soufre ou d'azote)	Cimenterie
Industrie textile : employés de filature de coton, lin, chanvre, sisal	Usinage et transformation des métaux
Métiers agricoles : métiers concernés par l'utilisation de pesticides, milieu céréalier (ouvriers de silos, dockers, employés meunerie), production laitière, élevage de porc et de volailles.	Exposition aux émissions Diesel

## Annexe 2 : Questionnaire respiratoire du St George's Hospital (SGRQ)

### 1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir **AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS**  
(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?					
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?					
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e)?					
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine?					
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?	<b>Plus de 3 crises</b> <input type="checkbox"/> <b>3 crises.....</b> <input type="checkbox"/> <b>2 crises.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 crise.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Aucune crise.....</b> <input type="checkbox"/>				
<i>(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)</i>					
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible?	<b>Une semaine ou plus ....</b> <input type="checkbox"/> <b>3 jours ou plus.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 ou 2 jours.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Moins d'une journée....</b> <input type="checkbox"/>				
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire?	<b>Aucune journée.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 ou 2 jours.....</b> <input type="checkbox"/> <b>3 ou 4 jours.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Presque tous les jours..</b> <input type="checkbox"/> <b>Tous les jours.....</b> <input type="checkbox"/>				
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?	<b>oui.....</b> <input type="checkbox"/> <b>non.....</b> <input type="checkbox"/>				

## 2ème PARTIE

---

**SECTION 1** *Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.*

### QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème.....
- Cela me pose pas mal de problèmes.....
- Cela me pose quelques problèmes.....
- Cela ne me pose aucun problème.....

### SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler.....
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler.....
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler.....

---

### SECTION 2 VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.

*Répondez en mettant une croix dans la case correspondant à  votre situation ces jours-ci*

- |  | VRAI                     | FAUX                     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos.....                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faire sa toilette ou s'habiller.....             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher dans la maison.....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat.....      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter un étage.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter une côte.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.**

*Voulez-vous signaler celles qui correspondent à votre état ces jours-ci ?*

	VRAI	FAUX
Ca me fait mal quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ca me fatigue quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je parle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je me penche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillement, ménage).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.**

*Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous ces jours-ci ?*

	VRAI	FAUX
Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercice physique est dangereux pour moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tout me demande un effort.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT (Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)**

	VRAI	FAUX
Mon traitement ne m'aide pas beaucoup.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement a des effets désagréables chez moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES QUI POURRAIENT ETRE GENEES PAR VOTRE RESPIRATION**

	VRAI	FAUX
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE QUOTIDIENNE ?**

	VRAI	FAUX
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIERE DONT VOTRE ETAT RESPIRATOIRE VOUS GENE**

*(Ne cochez qu'une seule case)*

Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....	<input type="checkbox"/>
Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire.....	<input type="checkbox"/>
Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.	<input type="checkbox"/>
Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....	<input type="checkbox"/>

## Annexe 3 : Auto-questionnaire CAT (38)

Nom:

Date:



### Quel est l'état de votre BPCO? Répondez au questionnaire CAT (COPD Assessment Test™) pour évaluer votre BPCO

Ce questionnaire vous aidera, ainsi que votre médecin, à mesurer l'impact de la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) sur votre bien-être et votre vie au quotidien. Vous pourrez, ainsi que votre médecin, utiliser les réponses et les scores du questionnaire pour mieux prendre en charge votre BPCO et obtenir le meilleur bénéfice de votre traitement.

Pour chaque élément ci-dessous, veuillez indiquer d'une croix (x) la case qui correspond le mieux à votre état actuel. Prenez soin de ne sélectionner qu'une seule réponse par question.

Exemple: Je suis très heureux (heureuse)  0  1  2  3  4  5 Je suis très triste

		POINTS
Je ne tousse jamais	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je tousse tout le temps
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	J'ai la poitrine très oppressée
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essouffé(e)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essouffé(e)
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires
Je dors bien	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires
Je suis plein(e) d'énergie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Je n'ai pas d'énergie du tout
		<b>SCORE TOTAL</b>

Le logo CAT et COPD Assessment Test est une marque déposée du laboratoire GlaxoSmithKline.  
© 2009 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.

## Annexe 4 : Traitements pharmacologiques indiqués dans la BPCO en France (27+ evidal)

DCI	Spécialité	Forme	Posologie	Conseils et précautions d'emploi
<b>B-2-agoniste de courte durée d'action</b>				
Salbutamol	Ventoline® spray Airomir Autohaler® Ventilastin Novolizer® Asmanal® Clickhaler®		1 à 2 doses par prise	Traitement de la BPCO de stade I Maximum 16 bouffées/24h
	Ventoline®	Solution nébulisation 2,5 et 5mg/dose	5 à 10 mg par nébulisation	
Terbutaline	Bricanyl® turbuhaler	Poudre 500µG/dose	1 à 2 doses	Pas de sensation de prise
	Bricanyl® 5mg/2ml	Solution nébulisation 5 mg/dose	5 à 10 mg/nébulisation	-Seulement pour les exacerbations -diluer dans du sérum physiologique pour obtenir un volume de 5ml -A utiliser avec un nébuliseur pendant 15min
<b>B-2-agonistes de longue durée d'action</b>				
Bambuterol	Oxeol®	Comprimé 10 et 20mg	10 à 20mg/j en prise unique	A prendre au coucher
Formotérol	Asmelor novolizer® Foradil® Formoair®	Poudre 12µg/dose Poudre 12µg/dose Poudre 12µg/dose	2 à 4 doses/j	Formoair : à conserver entre 2 et 8°C à la pharmacie pendant 15mois et à température ambiante 3 mois par le patient
Salmétérol	Serevent diskus®	Poudre 50µg/dose	1 dose matin et soir	S'assurer du bon usage de l'appareil
	Serevent® spray	Suspension 25µg/dose	2 doses matin et soir	
Terbutaline	Bricanyl®LP	Comprimé LP 5mg	1 cp matin et soir	Avaler les comprimés intacts au cours du repas
Indacaterol	Onbrez breezhaler® Oslif breezhaler®	Poudre en gélule 150µg et 300µg	1 dose de 150 ou 300 par jour	S'assurer du bon usage de l'inhalateur (bien placer la gélule dans l'appareil)
<b>Anticholinergique inhalés</b>				
Ipratropium	Atrovent® unidose	Solution pour nébulisation 0,5mg/ml et 0,5mg/2ml	0,5mg/nébulisation 3 à 6 fois par jour	-Traitement des poussées aiguës en association avec un bêta-2-agoniste de courte durée d'action -A diluer dans du sérum physiologique si nécessaire A utiliser avec nébuliseur
	Atrovent® spray	Solution pour inhalation 25µg/dose	1 à 2 bouffées 2 à 4 /j	Ne pas dépasser 16 bouffées par 24 heures
Tiotropium	Spiriva handihaler®	Poudre pour inhalation 18µg/gélule	1 gélule/j	-A prendre à heure fixe -Ne pas avaler les gélules

	Spiriva Respimat®	brumisat pour inhalation 2,5µg/dose	2 bouffées /j	A prendre à heure fixe en prise unique
Glycopyrronium	Seebri Breezhaler®	Poudre pour inhalation 44µg/gélule	1 dose/j	A prendre à heure fixe en prise unique
<b>Association Bêta-2-mimétique + anticholinergique</b>				
Fénoterol + ipratropium	Bronchodual® spray	Suspension pour inhalation 100µg/40µg par bouffée		
<b>Association corticoïde+Bêta-2-agoniste longue durée d'action</b>				
Budesonide + formoterol	Symbicort turbuhaler®	Poudre pour inhalation à 200/6µg et 400/12µg par bouffée	400 µg/j en 1 ou 2 bouffées	-Sensation de prise -Se rincer la bouche après inhalation
Fluticasone + salmétérol	Seretide® diskus	Poudre pour inhalation à 500/50µg/dose	1 bouffée 2 fois par jour	-Sensation de prise (goût sucré) -Se rincer la bouche après inhalation
<b>méthylxanthines</b>				
Théophylline	Dilatrane®  Euphylline® LA  Théostat® LP  Xanthium®	Gélule LP 50, 100, 200,300mg, sirop 1% Gélule LP 50,100, 200, 300,400mg Comprimé LP 100, 200, 300mg Gélule LP200, 300, 400mg	7 à 12 mg/kg/j en 2 prises matin et soir	-Ne pas ouvrir la gélule -Prise unique journalière unique -Attention marge thérapeutique étroite
Bamifylline	Trentadil®	Comprimé 300mg	600 à 900 mg/j en 2 à 3 prises	De préférence en dehors des repas

## Annexe 5 : Test de dépendance à la nicotine de Fagerström (8)

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	3
	Entre 6 et 30 minutes	2
	Entre 31 et 60 minutes	1
	Après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?	Oui	1
	Non	0
A quelle cigarette de la journée vous sera-t-il plus difficile de renoncer ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	10 ou moins	0
	11 à 20	1
	21 à 30	2
	31 ou plus	3
Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?	Oui	1
	Non	0
Fumez-vous lorsque vous êtes malade que vous devez rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
	Total	

**Score de 0 à 2 :** le sujet n'est pas dépendant à la nicotine. Il peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiques. Si toutefois le sujet redoute cet arrêt, les professionnels de santé peuvent lui apporter des conseils utiles.

**Score de 3 à 4 :** le sujet est faiblement dépendant.

**Score de 5 à 6 :** le sujet est moyennement dépendant

L'utilisation des traitements pharmacologiques de substitution nicotinique va augmenter ses chances de réussite. Le conseil du médecin ou du pharmacien sera utile pour l'aider à choisir la galénique la plus adaptée à son cas.

**Score de 7 à 10 :** le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine.

L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (traitement nicotinique, varenicline=Champix®, bupropion=Zyban®). Ce traitement doit être utilisé à dose suffisante et adaptée. En cas de difficulté, orienter le patient vers une consultation spécialisée.

**Annexe 6 : Exemple de grille d'évaluation d'un dispositif d'inhalation Autohaler® (www.cespharm.fr)**

**GRILLE D'EVALUATION DES GESTES  
- Dispositif AUTOHALER® -**

Nom : ..... Prénom : ..... Médicament prescrit : ..... Grille remplie le : ..... / ..... / .....	Cochet de l'officine
---	----------------------

Observations	Acquis	Non acquis
Retire le capuchon		
Agite l'inhalateur		
Tient l'inhalateur <b>verticalement</b> (embout buccal vers le bas)		
Soulève le levier		
Expire normalement avant l'inhalation		
Serre l'embout buccal entre ses lèvres		
Inspire <b>profondément par la bouche</b> à travers l'embout buccal		
Retire l'inhalateur de la bouche et retient sa respiration pendant quelques secondes		
Expire normalement		
Après usage, <b>rabaisse le levier en position fermée</b> et replace le capuchon sur l'embout buccal		
Après inhalation d'un corticoïde, se rince la bouche		

Commentaires : .....

.....

.....

# Bibliographie

- 1 Huchon G. Définitions et classifications des BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-10-2009.
- 2 Gayan-Ramirez G., Janssens W., Decramer M. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-12, 2012.
- 3 Roche N., Zurcick M., Vergnenègre A., Huchon G., Neukinch F. Données récentes sur la prévalence de la BPCO en France BEH thématique 27-28 juillet 2007.
- 4 Biron E., Carre P., Clavez P. et al. Plan d'action BPCO 2005-2010. Rev Mal Resp 2006 ; 23 (3) : 8S9-8S55.
- 5 OMS. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalités dans le monde estimées en millions, 2011. (en ligne). Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/> (Consulté le 18 avril 2014)
- 6 Haute autorité de Santé. Guide du parcours des soins dans la BPCO. Schéma activités professionnelles et facteur de risque. Février 2012.
- 7 Allain Y-M., Roche N., Huchon G. Pollution atmosphérique, facteur de risque des BPCO ? Revue Maladies Respiratoires 2010 ; 27 : 349-363.
- 8 Raherison C., Girodet P-O. Facteurs étiologiques et épidémiologiques des BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A11, 2009.
- 9 Raherison C., Biron E., Nocent-Ejnaini C., Taillé C., Tillie-Leblond I., Prudhomme A. Existe-t-il des spécificités chez les femmes atteintes de BPCO ? Revue des Maladies Respiratoires 2010 ; 27, 6 : 611-624 juin 2010.
- 10 Anatomie de l'appareil respiratoire. (En ligne). Disponible sur : [www.auxbulles.com/découverte-plongée-physiologie\\_la\\_respiration\\_et\\_la\\_plongée\\_sous\\_marine.html](http://www.auxbulles.com/découverte-plongée-physiologie_la_respiration_et_la_plongée_sous_marine.html). (Consulté le 15 mai 2013).
- 11 Launois-Rollinat S. Physiologie du système respiratoire. Chapitre 2 : Anatomie fonctionnelle de l'appareil respiratoire. (En ligne). [umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble\\_0708/LAUNOIS\\_ROLLINAT\\_Sandrine/LAUNOIS\\_ROLLINAT\\_PO2/LAUNOIS\\_ROLLINAT\\_Sandrine\\_PO2.pdf](http://umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0708/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine/LAUNOIS_ROLLINAT_PO2/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine_PO2.pdf). (Consulté le 15 mai 2013).
- 12 Huchon G. Pneumologie pour le praticien. Ed. Masson Paris 2001 : p.1-8.

- 13 Carillo S. Histologie de l'appareil respiratoire. Voies aériennes profondes. (2004) (En ligne) Disponible sur : [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-integres/MI2\\_cardio\\_pneumo/Ressources\\_locale/histo\\_resp\\_voiesprof\\_nov2004.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI2_cardio_pneumo/Ressources_locale/histo_resp_voiesprof_nov2004.pdf). (Consulté le 15 novembre 2013)
- 14 Manuelle C. Les 5 fonctions vitales du corps humain. Anatomopathologie. Editions Lamarre Wolters kluwer France, 2008, p.132-160.
- 15 Structure du poumon adulte. (En ligne). Disponible sur : [www.embryology.ch/francais/rrespiratory/phases07.html](http://www.embryology.ch/francais/rrespiratory/phases07.html). (Consulté le 20 mai 2013)
- 16 SPLF. Guide à l'usage du patient et de son entourage. Edition Bash, 2004
- 17 Burgel P-R., Bourdin A., Pilette C. et al. Modifications structurales et inflammation dans la BPCO : importance des voies aériennes distales. *Revue des Maladies Respiratoires* 2011 ; 28 : 749-760.
- 18 RoCHAT T. BPCO : une maladie associée à une inflammation systémique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012 ; 29 : 537-544.
- 18 bis BPCO : Physiopathologie 2002. Disponible sur : <http://www.santé.ujf-grenoble.fr/sant/corpus/disciplines/pneumo/pathrespchr/227/lecon22è.htm>. (Consulté le 10 avril 2014).
- 19 Aubier M., Marthan R., Berger P. et al. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'expert. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. *Revue des Maladies Respiratoires* 2010 ; 27 : 1254-1256.
- 20 Bonnaud G. Asthme et BPCO : différences physiopathologiques 2012. (En ligne). Disponible sur [www.pneumocourlancy.fr/documents/presentation\\_asthme\\_BPCO.pdf](http://www.pneumocourlancy.fr/documents/presentation_asthme_BPCO.pdf). (Consulté le 10 avril 2013).
- 21 La Fondation du souffle contre les maladies respiratoires. Définition et principaux types d'emphysème. (En ligne). Disponible : [www.lesouffle.org/vos-poumons/lesmaladies/emphyseme\\_pulmonaire/les\\_principaux\\_types\\_demphyseme](http://www.lesouffle.org/vos-poumons/lesmaladies/emphyseme_pulmonaire/les_principaux_types_demphyseme). (Consulté le 25 novembre 2013).
- 22 Aubert J-D., Egger B. Emphysème pulmonaire : mécanismes et nouvelles perspectives thérapeutiques. *Revue Médicale Suisse* 2005 ; 41.
- 23 Cuvelier A. Corticostéroïdes et inflammation des voies aériennes au cours de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2004 ; 21 : 7S28-7S33.
- 23bis Barnes P.J. Avancées thérapeutiques pouvant modifier l'évolution clinique de la BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires* 2008 ; 25 : 16-19.

- 24 Feuillet S. De l'inflammation des petites voies aériennes à la dyspnée d'effort dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Revue Maladies Respiratoires* 2008 ; 25 : 25-28.
- 25 Giraud F., Roche N., Huchon G. Prise en charge et traitement à l'état stable de la BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) *Pneumologie*, 6-030-A-14, 2009.
- 26 Escamilla R. Confirmation du diagnostic, évaluation de la sévérité, bilan des comorbidités. *Le concours médical* mai 2013 ; 135(5) : 361-364.
- 27 Le moniteur des pharmacies. La BPCO. Cahier II formation 2010 ; 2849, p.6-14
- 28 Haute autorité de santé. Guide du parcours de soins dans la BPCO. 2012.
- 29 Cuvelier A., Benhamou D., Lamia B., Muir J-F. Exacerbation de la BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) *Pneumologie*, 6-030-A-30, 2010.
- 30 Weitzenblum E., Canuet E., Kessler R., Chaouat A. Exploration fonctionnelles respiratoires dans la BPCO. *Presse Médicale* (Elsevier Masson SAS) 2009 ; 38 : 421-431.
- 31 Simlowski T., Muir J-F., Derenne J-P. La BPCO. Formation. Edition John Libbey Eurotest 2004.
- 31Bis Les instants de santé. Comment interpréter une EFR. 2008. (en ligne). Disponible sur [www.clge.fr/](http://www.clge.fr/). (Consulté le 16 avril 2014).
- 32 Brunet E. Un spiromètre électronique miniature est-il un outil utile pour le dépistage de la BPCO chez les fumeurs en médecine générale ? Thèse de docteur en médecine. Paris : Université Paris XI, 2010, 83 p.
- 33 Roche N. BPCO première partie. *La Revue du Praticien Médecine générale* 2007 ; 772/773 (21)
- 34 Roche N., Pr Cuvelier., Pr Diot. La BPCO. Juillet 2010. (en ligne). Disponible sur [www.fascicules.fr/data/consulter/pneumologie-polycopie-pdf](http://www.fascicules.fr/data/consulter/pneumologie-polycopie-pdf). (Consulté le 10 février 2014)
- 35 SPLF. Recommandation pour la pratique clinique. Prise en charge de la BPCO. Définitions, classification, mortalité et facteurs pronostiques. Traitement pharmacologique incluant le sevrage tabagique. Réhabilitation du malade atteint de BPCO. *Revue Maladies Respiratoires* 2010 ; 27, 522-548.
- 36 Catala I. Nouvelles recommandations GOLD sur la BPCO : les points clés. 2012. (En ligne). Disponible sur [www.medscape.fr/voirarticle/3446265.SPLF](http://www.medscape.fr/voirarticle/3446265.SPLF). (Consulté le 2 décembre 2013).

- 37 SPLF. Questionnaire Respiratoire du Saint George's Hospital. (En ligne). Disponible sur : [www.splf.org/s/spip.php?article166](http://www.splf.org/s/spip.php?article166). (Consulté le 10 décembre 2013).
- 38 Godenir B. Education thérapeutique du patient atteint de broncho-pneumopathie chronique obstructive dans le bassin Chambérien : Evaluation des pratiques en médecine générale et propositions pour l'avenir. Thèse docteur en médecine. Grenoble : Faculté de médecine de Grenoble, 2011, 114 p.
- 39 Auto-questionnaire CAT (COPD Assessment Test). (En ligne). Disponible sur : [www.gsk.fr/mediasgp/DP\\_BPCO](http://www.gsk.fr/mediasgp/DP_BPCO). (Consulté le 10 décembre 2013).
- 39bis Marchand E., Maury G. Evaluation du COPD Assessment Test (CAT) chez des patients BPCO en état stable. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012 ; 29 (3), 391-397.
- 40 Roche N. Position de la Société de Pneumologie de Langue Française vis-à-vis de la version 2011 des recommandations GOLD. *Revue Maladies Respiratoires* 2012 ; 29 : 637-639.
- 41 Julia B., Escamilla R. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la BPCO. *Journal Pharmacie Clinique* 2012 ; 31(1) : 51-60.
- 42 Muir J-F., Veale D., Couillard A. Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique. *Revue Pneumologie Clinique* 2011 ; 67 : 143-153.
- 43 Fitting J-W., Coronado M. Effets extra-pulmonaire de la BPCO. *Revue Médicale Suisse* 2005 ; 3041 (En ligne). Disponible sur : [revue.mdhyg.ch/article.php3?sid=30747](http://revue.mdhyg.ch/article.php3?sid=30747). (Consulté le 2 avril 2013)
- 44 Winnot G. L'anxiété et la dépression associées à la BPCO : Une revue de question. *Revue Maladies Respiratoires* 2011 ; 28, 6 : 739-748.
- 45 Devillier P., Jebrak G., Morel H., et al. Prise en charge thérapeutique de l'atteinte des voies aériennes distales dans la BPCO. *Revue Maladies Respiratoires* (2011) 28 : 1340-1356.
- 46 Bourdin A., Gamez A.-S., Godard P., et al. Bronchodilatateurs. EMC. *Pneumologie* 6-000-P-30 2012 ; 9(4) : 1-7.
- 46bis Vidal. (En ligne). Disponible sur : [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) (Consulté année 2014).
- 47 Haute autorité de santé. Quelle place des bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement de la BPCO. HAS mis à jour 2009.
- 48 Haute autorité de santé. Commission de la transparence. Avis sur Oslif. Décembre 2010.

- 49 Savale L. Prise en charge de la BPCO : Apport de l'indacatérol. Revue Maladies Respiratoires Actualités 2010 ; 2 : S13-S19.
- 50 Couillard A. Nouveauté dans la prise en charge de la BPCO. Revue Maladies Respiratoires Actualités 2010 ; 2 : 637-641.
- 51 Corhey J.-L., Louis R. Le tiotropium une nouvelle option thérapeutique dans la BPCO. Revue Médicale Suisse 2005 ; 3030.
- 52 Haute autorité de santé. Seebri breezhaler ® 44 µg. Commission de la transparence. Avis 24 juillet 2013.
- 53 Haute autorité de santé. Spiriva ®18µg. Commission de la transparence. Avis 2 novembre 2005 et du 25 mai 2011.
- 54 RoCHAT T. Corticostéroïdes inhalés dans la BPCO : encore du nouveau ! Revue Médicale Suisse 2008 ; 4 : 155-157.
- 55 Henriët A.-C., Marchand-Adam S., Mankikian J., Diot P. Respimat®, premier inhalateur « Soft mist » : intérêt dans la prise en charge de la BPCO. Revue Maladies Respiratoires 2010 ; 27 : 1141-1149.
- 56 Moniteur des pharmacies. Formation. Matériel de l'asthmatique. Cahier II formation 2013 ; 2978 : 1-16
- 57 Ferre A., Dres M., Roche N., Antignac M., et al. Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation pratique courante. Aérolstorming du GAT, Paris 2011. Revue Maladies Respiratoires 2012 ; 29 : 191-204.
- 58 Vidal. Ventoline® et Bricanyl® solution pour inhalation par nébulisation. (En ligne). Disponible sur : [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr). (consulté année 2014)
- 59 SPLF. Traitement pharmacologique de la BPCO. Revue Maladies Respiratoires 2010 ; 27 : S19-S35.
- 60 Haute autorité de santé. Oxygénothérapie à domicile. Dispositifs médicaux et prestations associées pour traitement de l'insuffisance respiratoire et de l'apnée du sommeil. Révisions des catégories homogènes de dispositifs médicaux. HAS avril 2012.
- 61 Stach Br. Oxygénothérapie : modalités pratiques de prescription et bénéfices attendus. Le concours médical mai 2013 ; 135(5) : 374-376.
- 62 ANTADIR. Guide de l'oxygénothérapie. Février 2010. (En ligne). Disponible sur : [www.antadir.com/editor/file/guide\\_oxygenotherapie\\_2009.pdf](http://www.antadir.com/editor/file/guide_oxygenotherapie_2009.pdf). (Visualisé en juin 2013).
- 63 Association ARARD. Prévenir des risques liés à l'oxygène gazeux. (En ligne). Disponible sur : [www.arard.asso.fr](http://www.arard.asso.fr). (Consulté le 10 juillet 2013)

- 64 Haute autorité de santé. Alfalastin® 33,33mg/ml. Commission de la transparence 4 janvier 2006.
- 65 Roche N., Serrier Ph. BPCO, le rôle du généraliste. Le concours médical. 2008 Tome 130-9 (En ligne). Disponible sur : [www.spirometrie.fr/doc/file/rolegeneraliste.pdf](http://www.spirometrie.fr/doc/file/rolegeneraliste.pdf). (Consulté le 16 mars 2014)
- 66 Chamba G. Le moniteur des pharmacies. Le sevrage tabagique Cahier II formation 2011 ; 2899 : 8-15.
- 67 Glover-Blondeau A-S. Connaissez-vous votre âge pulmonaire ? Septembre 2008 (En ligne). Disponible sur : [www.doctissimo.fr/html/dossiers/bronchite/12636-age-pulmonaire.html](http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/bronchite/12636-age-pulmonaire.html). (Consulté le 4 Janvier 2014).
- 68 Afssaps. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Recommandations. Mai 2003.
- 69 Varenicline. How does varenicline work ? (En ligne). Disponible sur <http://www.euroclinix.net/varenicline.html>. (Consulté le 10 mai 2014)
- 70 Haute autorité de santé. Recommandation de bonne pratique à l'arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. HAS octobre 2013.
- 71 La cigarette électronique. (En ligne). Disponible sur : <http://news.doctissimo.fr/Sante/Faut-il-craquer-pour-la-cigarette-electronique-28628>. (Consulté le 20 mars 2014).
- 72 Surpras P. Pourquoi la réhabilitation respiratoire est-elle si peu prescrite ? Comment y remédier ? Revue Maladies Respiratoires 2010 ; 10 : 5-7.
- 73 Corhay J.-L., Dang Nguyen D., Bury T., et al. Réhabilitation respiratoire dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-040-L-65, 2011.
- 74 Rochat T. Deux nouveaux médicaments pour le traitement de la BPCO. Revue Maladie Suisse 2011 ; 7 : 145-149.
- 75 Haute autorité de santé. DAXAS inhibiteur de la phosphodiesterase. Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement de la BPCO. Mai 2012.
- 76 Cazzola M., Page C.-P., Calzetta L., Gabriella-Matena M. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. Eur Resp J septembre 2012 ; 40 (3) : 724-741.

- 77 Roche N., Devillier P., Aguilaniu B., Escamilla R. et al. BPCO et inflammation : mis au point d'un groupe d'experts. Comment traiter l'inflammation ? Revue Maladies Respiratoires 2011, doi : 10.1016/j.rmr.2010.08.017.
- 78 Wang MT., Lo YW., Tsai CL et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. Am J Med 2013 Jul ; 126(7) : 598-606.
- 79 Un souffle pour la BPCO. Mars 2013. (En ligne). Disponible sur : [Sante24.ma/medecine/actualite-medecale/maladies-respiratoires/item/933-un-souffle-pour-la-bpco.html](http://Sante24.ma/medecine/actualite-medecale/maladies-respiratoires/item/933-un-souffle-pour-la-bpco.html). (Consulté le 15 janvier 2014).
- 79bis. Wu JP., Wu Q., Sun X., Sun HF. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary : new uses of theophylline. Chinese medical Journal 2013 ; 126 (5) : 965-070.
- 80 Vidal recos 2014. La BPCO.
- 81 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 ! Revue Maladies Respiratoires 2010 ; 27, 11-18.
- 82 Rabbat A., Guetta A., Lorut C., et al. Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO. Revue Maladies Respiratoires 2010 ; 27 : 939-953.
- 83 Cespharm. Rôle du pharmacien. 6 janvier 2014 (En ligne) (Visualisé le 5 février 2014).
- 84 Code de la santé publique. Article L1411-11 modifié par LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009-art 36. (en ligne). Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr). (Consulté le 20 février 2014)
- 85 Code de la santé publique. Article L5125-1-1A créé par LOI n°2009-879 du 21 juillet 2009-art 38. (en ligne). Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr). (Consulté le 20 février 2014)
- 86 Ordre national des pharmaciens. L'éducation thérapeutique. Mise à jour 6 janvier 2014. (En ligne). Disponible sur : [www.ordre.pharmacien.fr/le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique](http://www.ordre.pharmacien.fr/le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique). (Consulté le 20 janvier 2014).
- 87 SPLF Roche N. Carnet de suivi BPCO. (En ligne). Disponible sur : [www.splf.org/s/spip.php?article2344](http://www.splf.org/s/spip.php?article2344) et [www.splf.org/s/spip.php?article1613](http://www.splf.org/s/spip.php?article1613). (Visualisé le 15 septembre 2013)
- 88 Didier A., Murriss-Espin M. La BPCO en questions. Editions medicales Phase 5 juillet 2004.

- 89 Arrêté du 24 juin 2013 portant approbation de l'avenant n°1 à la convention nationale du 4 janvier 2013. (En ligne). Disponible sur : [www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027612770](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027612770). (Consulté le 15 janvier 2014).
- 90 Le Moniteur des pharmacies. Dépistage à l'officine. Cahier II formation 2013 ; 3004 :12-13.
- 91 Qu'est-ce que l'ARS ? (en ligne). Disponible sur : [www.ars.sante.fr/Qu-est-ce-que-l-ARS.89783.0.html](http://www.ars.sante.fr/Qu-est-ce-que-l-ARS.89783.0.html). (Consulté le 5 Février 2013)
- 92 Projet régional de santé. (en ligne). Disponible sur : [www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/Les.documents-composant-le-PRS.137006.0.html](http://www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/Les.documents-composant-le-PRS.137006.0.html). (Consulté le 5 septembre 2013)
- 93 Programme BPCO ARS Nord-Pas-De-Calais octobre 2012. (En ligne). Disponible sur : [www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/MAJ\\_nov2012/PROG\\_BPCO\\_arrete\\_le\\_22-10-2012.pdf](http://www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/MAJ_nov2012/PROG_BPCO_arrete_le_22-10-2012.pdf). (Consulté le 15 mars 2013)

# Index des illustrations

Figure 1. Les 10 principales causes de mortalités dans le monde estimées en 2011 (5) .....	17
Figure 2. Courbe de Fletcher représentant les facteurs pouvant favoriser le déclin du VEMS (2) .....	18
Figure 3. Anatomie de l'appareil pulmonaire (10) .....	22
Figure 4. Anatomie fonctionnelle de l'arbre tracheo-bronchique (11) .....	23
Figure 5. Partie distale de l'arbre bronchique (14) .....	24
Figure 6. Structure de la paroi d'une bronche (14) .....	26
Figure 7. Structure de la paroi d'une bronchiole (14).....	26
Figure 8. Les différences de structure de la paroi des bronches, des bronchioles et des alvéoles (15) .....	28
Figure 9. Mécanisme de l'inflammation (18 bis) .....	32
Figure 10. Les composantes de l'obstruction bronchique (21) .....	35
Figure 11. L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire (21).....	37
Figure 12. Sites des lésions dominantes dans l'asthme et la BPCO (20).....	39
Figure 13. Rôle du stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO (2) .....	40
Figure 14. Mécanisme de corticorésistance dans la BPCO d'après Barnes P.J (23bis) .....	41
Figure 15. Conséquence mécanique de la distension au cours de la BPCO (24).....	44
Figure 16. Tracé spirométrique représentant volumes et capacités pulmonaires en fonction du temps lors d'une inspiration et expiration forcées (31).....	48
Figure 17. Courbe débit/volume d'un sujet normal (31 bis) .....	50
Figure 18. Courbe débit/volume d'un sujet BPCO (31 bis) .....	51
Figure 19. Courbes spirométrique volume/temps : réduction de la capacité inspiratoire dans la BPCO (33) .....	52
Figure 20. Index BODE (1) .....	56
Figure 21. Histoire naturelle de la BPCO (41) .....	59

Figure 22. Mécanisme bronchodilatateur des agonistes bêta-2-adrenergique (46) ..	64
Figure 23. Structure moléculaire de l'indacatérol, du formotérol et du salmétérol (49) .....	66
Figure 24. Récepteurs bêta-2-adrenergique au sein de la membrane cellulaire(49).	66
Figure 25. Les sous types de récepteurs muscariniques au niveau des bronches (51) .....	69
Figure 26. Aerosol doseur manuel (56) .....	75
Figure 27. Autohaler (56).....	75
Figure 28. Chambre d'inhalation (56) .....	75
Figure 29. Diskus (gauche) et Turbuhaler (droite) (56).....	76
Figure 30. Inhalateur Respimat vue d'extérieur (58).....	76
Figure 31. Inhalateur Respimat vue de l'intérieur (58).....	76
Figure 32. Nébuliseur pneumatique (57) .....	77
Figure 33. Oxygène liquide et son portable (62).....	80
Figure 34. Oxygène gazeux (62) .....	80
Figure 35. Concentrateur d'oxygène (62) .....	80
Figure 36. L'oxygène: Comburant d'une réaction inflammatoire (63) .....	83
Figure 37. Courbe de Fletcher représentant le déclin fonctionnel respiratoire selon le tabagisme (65).....	86
Figure 38. Les aides thérapeutiques au sevrage tabagique (66).....	87
Figure 39. Mécanisme d'action de la varénicline (69).....	88
Figure 40. Mécanisme d'action du bupropion (66).....	89
Figure 41. Mécanisme d'une cigarette électronique (71).....	91
Figure 42. Rôle de la réhabilitation dans le cercle vicieux dyspnée/déconditionnement (73) .....	92
Figure 43. Stratégies thérapeutiques dans la BPCO d'après Vidal recos modifié (80) .....	99

Figure 44. Carnet de suivi BPCO (87) .....	104
Figure 45. Carnet de suivi BPCO (87) .....	104
Figure 46. Minispiromètre Piko 6 (90).....	108
Figure 47. Architecture du PRS (92).....	111

# Index des tableaux

Tableau 1. Cellules et médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire de l'asthme et la BPCO (20) .....	34
Tableau 2. Résumé des différences histopathologies majeures dans l'asthme et la BPCO (20) .....	31
Tableau 3. Echelle de dyspnée du MMRC (échelle MRC modifiée) (28) .....	46
Tableau 4. Classification de la BPCO en stade de sévérité d'après le recommandations Gold 2007 repris par la SPLF (35) .....	55
Tableau 5. Nouvelle classification de la BPCO selon les recommandations GOLD 2011 (36) .....	57
Tableau 6. Classification de la BPCO selon le VEMS d'après recommandation GOLD 2011 (36) .....	57
Tableau 7. Avantages et inconvénients des dispositifs d'inhalation (55, 57) .....	78
Tableau 8. Niveau de preuve scientifique des traitements dans la prise en charge de la BPCO (35) .....	96



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : SERIN JEREMIE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 09 / 09 / 2014 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Cure

Avis du conseiller de thèse:

Nom : GRESSIER Prénom: BERNARD

- favorable  
 défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 20/05/2014  
Signature:

Professeur B. GRESSIER  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

Avis du Président de Jury

Nom : DINE Prénom: Tierry

- favorable  
 défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 20/5/2014  
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

- favorable  
 défavorable



Le Doyen  
L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2013/2014

**Nom : Serin**  
**Prénom : Jérémie**

**Titre de la thèse : La bronchopneumopathie chronique obstructive: Physiopathologie et prise en charge thérapeutique**

**Mots-clés :**

BPCO, tabac, inflammation, dyspnée, spirométrie, comorbidités, exacerbations, bronchodilatateurs, oxygénothérapie, kinésithérapie respiratoire, sevrage tabagique, dépistage, éducation thérapeutique

---

**Résumé :**

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une limitation progressive incomplètement réversible des débits aériens et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons exposés à des substances nocives gazeuses ou particulaires. Le tabac reste de loin le facteur de risque le plus important dans 80% des cas mais d'autres facteurs innés et environnementaux jouent probablement un rôle déterminant dans le développement de la BPCO.

Elle est l'un des principaux enjeux de santé publique actuel car elle représentera en 2020 d'après l'OMS la troisième cause de mortalité dans le monde.

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif caractérisé par le rapport VEMS/CV inférieur à 70% après inhalation d'un bronchodilatateur. Il doit être précoce et évoqué devant toute personne fumeur ou ex-fumeur et/ou exposée professionnellement à des polluants, âgée de plus de 40 ans et présentant ou non de la toux, des expectorations ou de la dyspnée.

La fonction respiratoire n'est pas le seul facteur à prendre en compte pour évaluer la sévérité de la maladie. La présence de comorbidités et d'exacerbations aggrave la qualité de vie des patients.

Outre l'aide à la prévention et à l'arrêt de l'exposition aux toxiques pulmonaires afin de stopper l'évolution de la maladie, le traitement de la BPCO consiste à limiter le handicap en soulageant les symptômes et en améliorant la qualité de vie des patients. Le traitement repose avant tout sur les bronchodilatateurs et les associations bronchodilatateurs/corticoïdes ainsi que la réhabilitation respiratoire. L'oxygénothérapie est nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

L'éducation thérapeutique du patient doit faire partie intégrante de la prise en charge de la BPCO où le pharmacien, professionnel de santé de proximité, a un rôle important à jouer.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Thierry Dine, Professeur de Pharmacie Clinique Université Lille 2  
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur Bernard Gressier, Professeur de Pharmacologie Université Lille 2  
Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier D'Armentières

**Membres extérieurs :**

Madame Anne-Marie Charles, Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire à Lille  
Monsieur Emmanuel Bilbault, Docteur en pharmacie