

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 5 octobre 2020
Par Mr PRAYAG Marc

**Prise en charge de la bronchopneumopathie chronique
obstructive**

Membres du jury :

Président : Dr. KAMBIA Nicolas.
Maître de conférences en pharmacologie,
HDR, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Pr. Gressier Bernard.
Professeur de pharmacologie, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.
Praticien hospitalier au CH d'Armentières.

Membre extérieur : Mme Charles Anne Marie
Pharmacienne titulaire de la pharmacie Ho Tan Tai à Lille.



Faculté de Pharmacie de Lille

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations Avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN

Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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.

Remerciements :

Il me sera très difficile de remercier tout le monde grâce à qui j'ai pu mener cette thèse à son terme. De nombreuses personnes m'ont soutenu et accompagné dans cette tâche.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement mon directeur de thèse, le **Professeur Gressier**, pour toute son aide. Il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie également le **Dr. KAMBIA Nicolas** pour avoir accepté de présider le jury. Je suis honoré de votre présence et je vous remercie également pour tous les enseignements durant mes années d'études

Je tiens à remercier **Mme Charles Anne Marie**, pharmacienne titulaire à la pharmacie Ho Tan Tai. Elle est la première personne à m'avoir donné ma chance dans le monde du travail. Elle a toujours cru en moi et soutenu dans mes moments difficiles. Elle a participé grandement à compléter ma formation professionnelle. Je tiens aussi à remercier toute l'équipe de la pharmacie : Nathalie, Valérie, Jérôme et Jérémy.

Je tiens à remercier particulièrement **Mme Douchez**, pharmacienne, pour m'avoir poussé à être un pharmacien autonome et prendre confiance en moi.

Il m'est impossible d'oublier **Mes parents**, pour tout ce qu'ils ont fait pour moi au cours de ma vie. Un soutien permanent dans mes études en France. Ma famille pour avoir toujours été là pour moi.

Je remercie aussi **Yecha**, qui depuis notre rencontre a toujours été à mes côtés. C'est mon rayon de soleil même quand le temps est gris à Lille. Pour tous les moments passés ensemble et toutes nos futures aventures. Merci.

Je remercie **Miora**, une amie de la faculté avec qui j'ai traversé les batailles d'étudiants pour parvenir au bout de ce long parcours. A tous mes amis à Lille pour tous les bons moments et leur soutien dans les temps difficiles.

Je remercie ma **belle-famille** pour m'avoir accueilli comme leurs fils. **Adi** pour son aide dans la correction de ma thèse et **Marjo** pour sa bonne humeur.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes études et notamment ces années de thèse.

Un dernier remerciement spécial à l'ancien doyen le **Professeur Dubreuil** et les membres de la faculté dont je ne connais pas le nom qui ont lutté pour nous les étudiants venu de l'université Louis Pasteur à Maurice. Grâce à eux nous avons pu compléter nos études et avoir un diplôme français.

Introduction 17

Partie 1 : Bronchopathie obstructive chronique et physiopathologie	19
Définition et caractéristiques de la BPCO	20
1) Pathologie incluse dans le terme BPCO	20
2) Contexte et terrain favorable à l'apparition de la BPCO	21
3) Asthme : une affection excluant la BPCO	22
4) Epidémiologie	23
5) Facteurs de risque	25
a) Environnementaux	25
b) Risques professionnels	26
c) Pollution atmosphérique.....	26
d) Infections respiratoires chez les enfants.....	26
e) Facteurs endogènes et génétiques	27
6) Pathogénèse	28
a) Inflammation	28
b) Conséquence de l'inflammation : déséquilibre et protéase/antiprotéase....	29
c) Déséquilibre oxydants/antioxydant	30
d) La réparation.....	31
7) Anatomopathologie.....	31
8) Conséquence du stress oxydatif sur le système respiratoire.....	32
9) Principales comorbidités	34
a) Pathologie cardiovasculaire.....	34
b) Syndrome métabolique et diabète	34
c) Dysfonction musculaire	34
d) Ostéoporose	35
e) Anémie.....	35
f) Cancer	36
g) Syndrome d'apnée du sommeil.....	36
h) Dénutrition.....	36
i) Problème psychologique	36
10) Diagnostic et de la maladie	37
a) Signes physiques.....	37
b) Signes fonctionnels et diagnostiques	38
11) tests fonctionnels et pharmacodynamiques	39
a) Spirométrie.....	39
b) NFS.....	41

12) Examens complémentaires.....	42
a) Électrocardiogramme et dosage du peptide natriurétique.....	42
b) Test d'évaluation des comorbidités cardiaques	43
c) Gaz du sang.....	44
d) Examen cytbactériologique des crachats	44
e) Pléthysmographie :	45
f) Imagerie	46
g) Taux d'alpha-1 anti trypsine	47
13) Diagnostic.....	47
14) Complications de la BPCO et conséquences.....	49
a) Exacerbation aigue	49
b) Impact sur la qualité de vie.....	50
Partie 2 Prise en charge et conseils associés.....	52
15) Objectifs du traitement BPCO	53
a) Généralité	53
b) Les traitements médicamenteux.....	53
c) Stratégie selon gravité des symptômes.....	54
d) Les dix messages pour améliorer la prise en charge de la BPCO selon l'HAS	55
16) Les Bronchodilatateurs	57
a) Les agonistes béta 2 adrénergiques ou mimétiques.....	57
b) Les anticholinergiques.....	63
c) Les associations d'agoniste béta 2 et d'anticholinergique	68
d) La théophylline	69
17) Les corticostéroïdes et associations	70
18) Oxygénothérapie	84
a) Les sources d'oxygènes	85
b) Dispositif d'administration.....	87
19) Traitement non médicamenteux.....	89
a) Réhabilitation respiratoire.....	89
20) sevrage tabagique	91
a) Evaluation de la prise en charge du patient.....	91
b) Le traitement médicamenteux du sevrage tabagique.	94
c) Les substitues nicotiniques.....	94
d) Médicament de seconde intention du sevrage tabagique	97
21) La chirurgie.....	98

a) Réduction pulmonaire	99
b) Transplantation pulmonaire	99
22) la vaccination	99
a) Le vaccin anti pneumococcique (28)	99
b) Le vaccin antigrippal.....	99
23) Cas de l'exacerbation de la BPCO.....	100
a) Généralité	100
b) Médicament utilisé dans l'exacerbation (30).....	101
24) Autres traitements.....	104
a) Roflumilast un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase.....	104
b) Traitement par endoscopie.....	104
c) Les triples thérapies dans la BPCO.....	105
Partie 3 : La place du pharmacien d'officine dans le traitement de la BPCO.....	106
25) Accompagnement lors du sevrage tabagique	107
a) Sensibilisation sur les risques du tabac.....	107
b) Phase préparatoire au sevrage tabagique.....	107
c) Le sevrage	108
d) Suivi et accompagnement	108
e) L'homéopathie.....	111
f) La phytothérapie	111
26) apprentissage de l'utilisation des dispositifs médicaux et inhalateurs (31) ..	111
a) Spray ou aérosol doseur	113
b) Les inhalateurs à poudre sèche	118
27) Sensibilisation à la vaccination	126
a) La vaccination antigrippale	126
b) Le vaccin anti pneumococcique	127
28) Les médicaments contre-indiqués dans la BPCO	127
29) Conseil associé et hygiène de vie.....	128
a) Les poussières et irritants bronchiques	128
b) L'alimentation.....	128
c) Une activité physique régulière	129
30) Education thérapeutique	129
CONCLUSION :	131
Référence Bibliographique	133

Liste des abréviations :

BPCO : broncho pneumopathie obstructive
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde
MMRC: medical research council scale
TVO: trouble ventilatoire obstructif
AAT : alpha antitrypsine
TGF: transforming growth factor
HAS: haute autorité de santé
mmHg : millimètre de mercure
CVF: capacité vitale forcée
NFS: numération formule sanguine
ECG : électrocardiogramme
IRM: imagerie par résonance magnétique
GOLD: initiative globale contre la BPCO
IR: insuffisance respiratoire
AMPc: adénosine monophosphate cyclique
LP: libération prolongée
ASMR: amélioration service rendu
AMM: autorisation mise sur le marché
SMR: service médicale rendu
ITT: intention de traiter
TDI: transition dyspnea indexe
ORL: oto-rhino-laryngologie
UMEC: uméclidinium
VI: vilantérol
FF: fumarate de formotérol
BUD: budésonide
FOR: formotérol
DPB : dipropionate de béclométhasone
BG : bromure de glycopyronium

Introduction

La broncho pneumopathie obstructive chronique est une maladie pulmonaire potentiellement mortelle causant un essoufflement d'effort ainsi qu'au repos, pouvant évoluer vers une exacerbation et une prédisposition à des maladies graves.

La prévalence mondiale de la BPCO est de 251 millions de cas en 2016. En France, le nombre de cas est de 3,5 millions, ce qui représente plus de 5% de la population.

Le nombre de décès dû à cette maladie par an, au niveau mondial, est estimé à 3,2 millions de personnes, soit 5% des décès mondiaux. En France, plus de 16 000 décès par an sont recensés.

La BPCO est un problème de santé publique dû à une incidence et prévalence qui augmentent chaque année. De plus, cette pathologie est plutôt méconnue du public. La cause principale de cette méconnaissance est due au diagnostic souvent tardif de la maladie car les symptômes annonciateurs sont la dyspnée et la toux, signes régulièrement banalisés ou associés à d'autres pathologies. Le facteur principal causant la BPCO, le tabagisme, est un autre problème de santé publique qui doit être pris en compte dans le traitement car un sevrage tabagique est impératif dans le pronostic vital à long terme du patient.

Une prise en charge globale est nécessaire pour la BPCO, afin de stopper l'évolution de la maladie et traiter les symptômes. Dans cette optique il faudra un traitement médicamenteux de fond adapté, une rééducation respiratoire ainsi qu'une prise en charge des comorbidités.

Dans le cadre de la prévention, le pharmacien joue un rôle clé, étant un professionnel de santé de proximité qui peut conseiller et diriger les patients vers un dépistage précoce afin de minimiser l'impact de la maladie sur la qualité de vie du malade. Les conseils lors des délivrances médicamenteuses et l'éducation thérapeutique peuvent augmenter l'adhésion au traitement, qui est un facteur primordial pour le suivi des pathologies chroniques.

Ce travail sera divisé en trois grandes parties :

La première partie présentera la pathologie en elle-même, son dépistage et son diagnostic, puis ses comorbidités, et enfin ses facteurs de risque.

La seconde partie sera consacrée au traitement médicamenteux et non médicamenteux, la prise en charge des comorbidités et les conseils généraux.

Nous verrons aussi l'efficacité de deux traitements ainsi que les nouvelles molécules mises sur le marché : indacatérol et olodatérol.

Enfin nous détaillerons le rôle du pharmacien dans l'accompagnement du patient et les conseils officinaux pour le traitement et la prévention de la maladie. De plus, nous verrons l'entretien thérapeutique dans le cadre du suivi d'un patient souffrant de BPCO.

Partie 1 : Bronchopneumopathie chronique obstructive et physiopathologie

DEFINITION ET CARACTERISTIQUES DE LA BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive ou BPCO est une maladie respiratoire chronique, consistant en une obstruction progressive, partiellement réversible ou irréversible des bronches.

La cause de cette obstruction est une inflammation pulmonaire chronique anormale due à des toxiques tels que le tabac ou des polluants sur certains lieux de travail.

Cette inflammation va causer un remodelage anatomique des bronchioles ou une destruction des alvéoles pulmonaires ou une association des deux.

L'évolution de la BPCO est caractérisée par :

- Une diminution du volume expiratoire maximal par seconde
- Une insuffisance respiratoire avec hypoxie et hypercapnie est souvent associée avec les comorbidités.
- Un risque d'handicap dans la vie quotidienne et une baisse de la mobilité.
- Des exacerbations mettant le pronostic vital en jeu.

1) PATHOLOGIE INCLUSE DANS LE TERME BPCO

La bronchite chronique est une inflammation causant une hyper sécrétion de mucus. Il va en découler les symptômes suivants : une toux productive plus de trois mois par an, des sécrétions plus abondantes pouvant être purulentes, un essoufflement, une insuffisance respiratoire.

Elle est souvent présente avant la BPCO et est caractérisée par une absence de trouble ventilatoire obstructif.

L'emphysème est une maladie pulmonaire qui se définit par un élargissement anormal permanent des espaces aériens distaux au niveau des bronchioles terminales, une destruction des parois alvéolaires, et une absence de cicatrisation fibreuse.

Il existe deux types d'emphysème dans la BPCO :

- L'emphysème généralisé ou pan lobulaire. Il s'agit d'une destruction régulière des alvéoles et capillaires pulmonaires. La destruction des parois va diminuer les échanges d'oxygène, associée à une perte d'élasticité des tissus de soutien des bronchioles qui va conduire à leur collapsus. L'air va alors se retrouver piégé après l'inspiration. Quand la destruction s'étend, on atteint le stade de l'insuffisance respiratoire.
- L'emphysème centrolobulaire. C'est la destruction des bronchioles et des canaux alvéolaires. La destruction irrégulière cause une vascularisation persistante malgré la perte de ventilation au niveau du lobe supérieur.

2) CONTEXTE ET TERRAIN FAVORABLE A L'APPARITION DE LA BPCO

La modification de la fonction respiratoire par la BPCO peut avoir deux évolutions selon le moment durant la vie du patient où il est exposé à la fumée de tabac ou autres facteurs de risque :

- Soit le patient est adulte et son exposition cause un déclin de sa fonction respiratoire
- Soit le patient est un jeune enfant dont les poumons sont encore en développement et souffrent d'une croissance réduite.

Lorsque le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) du patient passe en dessous de 50%, on considère que la dyspnée d'effort est invalidante et on s'approche du stade d'handicap.

Puis si la VEMS descend en dessous de 30%, le patient présente un risque de décès par la BPCO lors d'une exacerbation.

La VEMS post-bronchodilatateur permet de juger le trouble ventilatoire obstructif (TVO) pour nous indiquer où se situe le patient sur sa courbe de fonction selon l'âge. Cependant, il faut aussi prendre en compte d'autres paramètres qui sont liés à la BPCO. Ils auront un caractère prédictif sur le stade et l'évolution de l'état de la maladie :

- La dénutrition,
- L'intensité de la dyspnée,
- Les comorbidités,
- Les fréquences et causes des exacerbations.

L'ensemble de ces facteurs forme l'index de BODE :

- Body mass index : indice de masse corporel,
- Obstruction degree : VEMS
- Dyspnea severity : échelle mMRC
- Exercice performance : test de marche de 6 min

Grâce à l'ensemble de ces données, on peut suivre l'évolution de la maladie avec le déclin accéléré de la fonction respiratoire causant : des exacerbations pouvant être fatales, une réduction de l'activité physique quotidienne diminuant la qualité de vie, un risque d'apparition d'une insuffisance cardiaque droite.

3) ASTHME : UNE AFFECTION EXCLUANT LA BPCO

L'asthme est la principale pathologie à exclure dans le diagnostic différentiel de la BPCO. La différence est le caractère réversible de l'asthme lors de l'administration d'un bronchodilatateur.

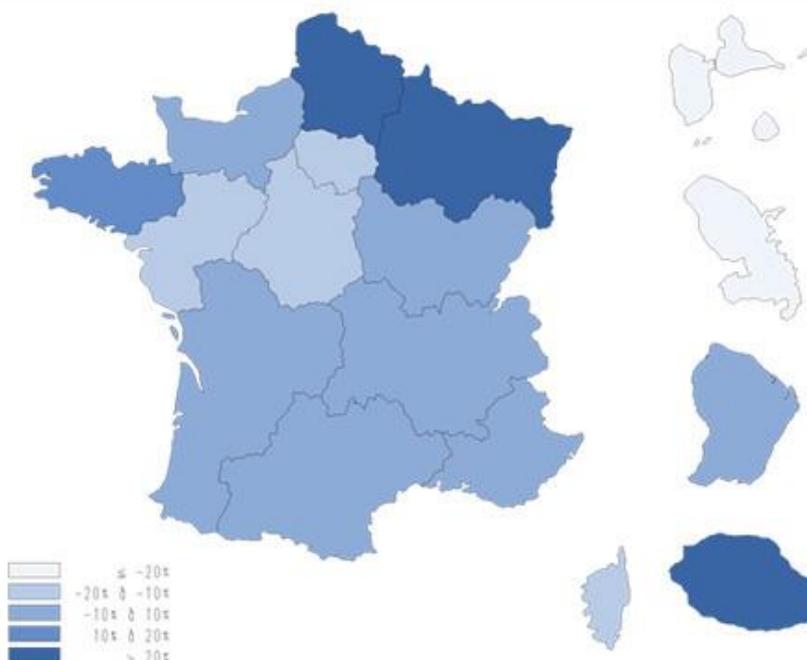
Tableau comparatif entre l'asthme et la BPCO

	BPCO	Asthme
Caractéristique	Obstruction irréversible des bronches	Obstruction réversible des bronches
Physiopathologie	Inflammation des bronches de type polynucléaires neutrophiles	Inflammation bronchique de type polynucléaires éosinophiles et obstruction musculaire
Type de patient	Fumeur de plus de 40 ans	Enfant, adolescent, jeune adulte, personne à terrain atopique
Historique durant interrogatoire	Début vers 40 ans avec une évolution lente allant vers une insuffisance respiratoire	Début durant enfance, avec des épisodes brefs et réversibles
Imagerie	Possibilité d'un emphysème	Généralement normale
Exploration fonctionnel respiratoire	TVO permanent ou non complètement réversible	TVO réversible

4) EPIDEMIOLOGIE

La BPCO malgré son coût élevé pour la société reste une maladie sous diagnostiquée et régulièrement découverte tardivement. Ceci est dû à la banalisation des signes annonciateurs comme la toux et l'essoufflement chez les fumeurs ainsi qu'à la nécessité d'examens complexes pour le diagnostic. Les chiffres montrent pourtant que c'est une pathologie avec des enjeux majeurs pour la santé publique.

En France, on compte plus de 3,5 millions de personnes symptomatiques, avec plus de 100 000 cas sévères nécessitant une oxygénothérapie et des traitements lourds. Le taux de mortalité est de plus de 16 000 personnes par an, avec un pic souvent durant les épidémies de grippe annuelles.



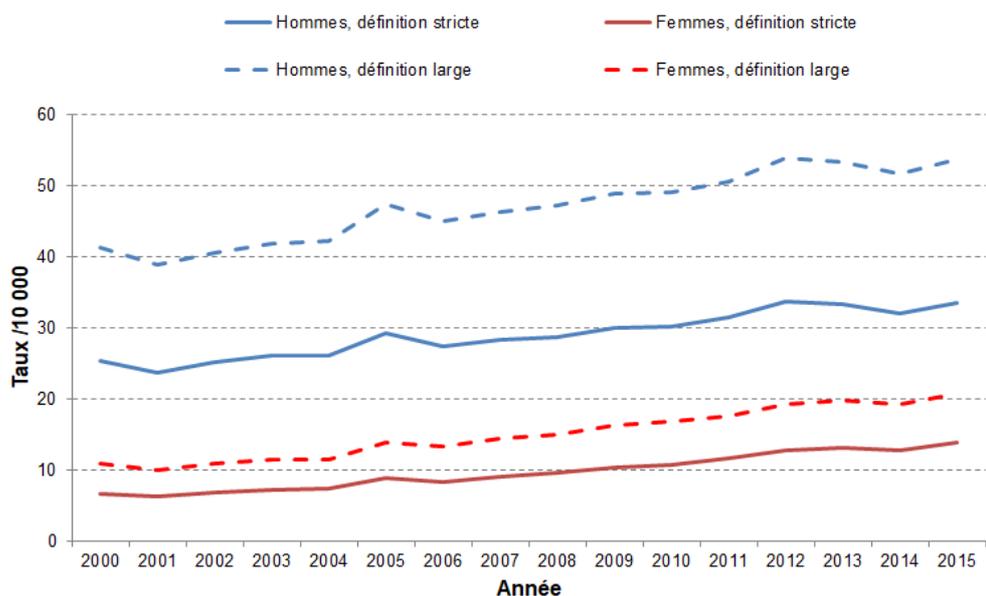
Taux standardisés sur l'âge (population standard européenne révisée)

Source : CépiDc (Inserm)

Variations régionales de la mortalité par BPCO chez l'adulte ≥ 45 ans, 2013-2014

Le Nord - Pas de Calais fait partie des zones de la France les plus touchées, avec la Bretagne et l'Alsace, avec une forte mortalité et un taux d'hospitalisation important.

Le coût pour la maladie est de 3,5 milliards d'euros par an, avec en moyenne 4000 euros par patient par an.



Taux standardisés sur l'âge (population standard européenne révisée)
 Source de données : PMSI (ATIH)

Taux annuels d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO en France, 2000-2015

Au niveau mondial, on parle de plus de 250 millions de malades, et cela nous amène à la quatrième cause de mortalité dans le monde soit 5% des morts par an au niveau planétaire. Le facteur de risque principal, le tabagisme actif, est en augmentation chez la femme dans les pays développés. Dans les pays en voie de développement, les fumées domestiques et industrielles sont aussi à blâmer.

5) FACTEURS DE RISQUE

a) Environnementaux

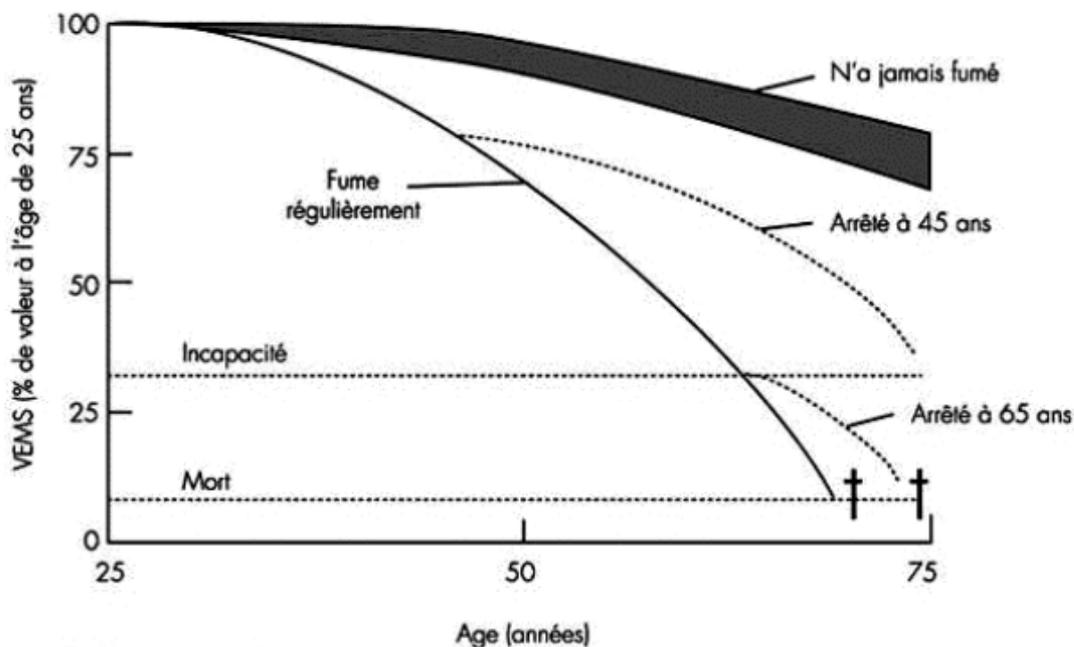
Le facteur de risque principal est le tabagisme et est responsable de plus de 80% des cas de BPCO. Cependant, seulement une fraction de la population des fumeurs développera une BPCO. C'est pour cela qu'il faut en général une association d'une pollution atmosphérique, d'un environnement professionnel à risque, et des agents infectieux pour son développement.

Dans le cas du tabagisme actif, l'âge de début, le nombre de paquet par année et la durée du tabagisme sont des facteurs permettant de prédire le risque de mortalité dans la BPCO.

Cela est lié au déclin annuel de la VEMS chez les fumeurs actifs.

On estime que 20% des fumeurs développeront une BPCO, dû à la constante inflammation provoquée par le tabagisme actif. Ce dernier causera une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution de l'élimination des mucus (chez le patient).

Pour le tabagisme passif, il est difficile de mettre en lumière le lien et la gravité sur le diagnostic et le pronostic dû au manque de données (sur ces cas).



Variation de la VEMS selon l'âge et la consommation du tabac

Extrait : collège des enseignants de pneumologie 2017

b) Risques professionnels

L'exposition prolongée à des poussières ou toxiques sur le lieu de travail est aussi un facteur de risque de BPCO, qui sera potentialisé par le tabagisme.

Ces toxiques sont principalement des poussières de minéraux, des composés organiques volatiles, des particules métalliques, ou des fumées et gaz.

Les secteurs les plus exposés sont le textile, la métallurgie, la fonderie, les mines, le bâtiment, et l'agriculture.

c) Pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique joue un rôle dans l'évolution à long terme de la BPCO, avec une augmentation des exacerbations durant les pics de pollution. On note aussi une plus grande prévalence des symptômes dans les lieux de forte pollution.

La pollution intérieure due au chauffage ne doit cependant pas être négligée car elle peut contribuer aux facteurs de risque de BPCO.

d) Infections respiratoires chez les enfants

Elles peuvent causer des dégradations fonctionnelles devenant une fragilité dans le futur pour le patient.

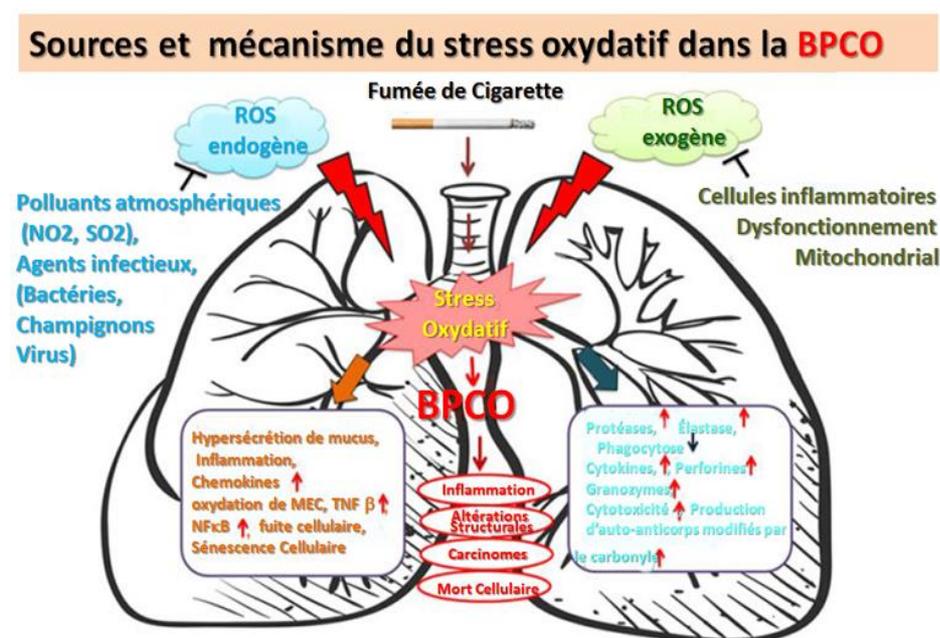
e) Facteurs endogènes et génétiques

Une hyperactivité bronchique peut augmenter le risque de développer une BPCO et fait partie des facteurs génétiques.

Aussi, certains gènes sont suspectés de contribuer au développement de la BPCO mais ils ne sont pas encore identifiés.

Un déficit dans l'alpha 1 antitrypsine ou AAT, est un facteur identifié de la BPCO. Il provoque un emphysème par le déséquilibre Protéase/antiprotéase, permettant à l'élastase de détruire certains tissus. Il est dû à des mutations rares.

Le sexe semblait être un facteur de risque mais est de moins en moins probable dû à l'équilibrage constaté dans le nombre de femmes et d'hommes souffrants de la BPCO.

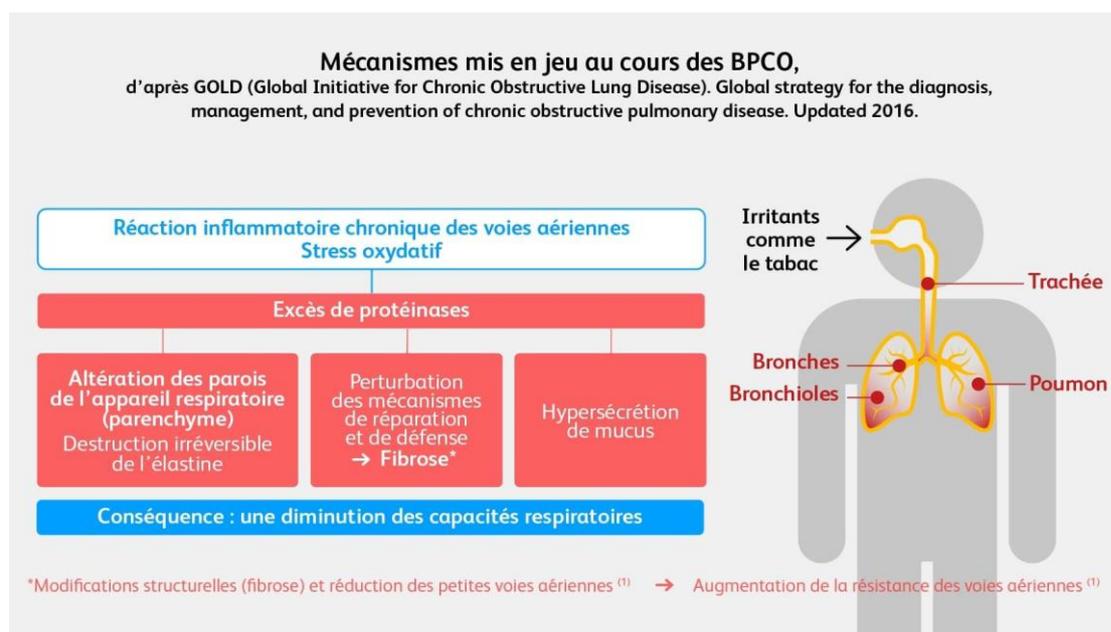


Schémas des différentes sources de stress oxydatif dans la BPCO

Extrait : Journal of Cellular Physiology, Identification of biomarkers and genetic approaches toward chronic obstructive pulmonary disease

6) PATHOGENESE

Les lésions bronchiques qui vont entrainer la TVO sont dues à plusieurs processus. L'inflammation des bronches est la cause principale, mais le déséquilibre entre les protéases et antiprotéase couplé au stress oxydatif y contribue aussi.



Physiopathologie de la BPCO

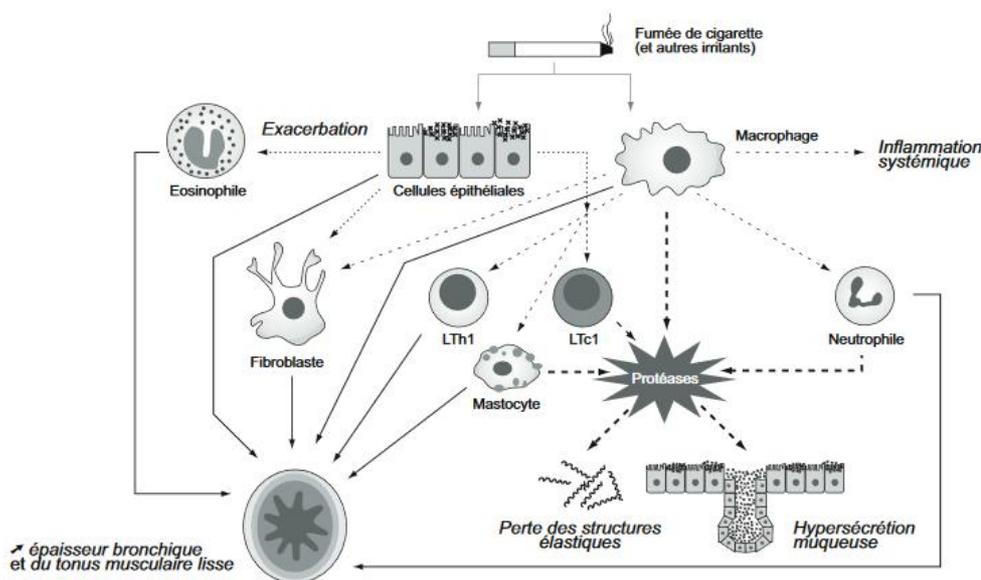
Extrait : www.pfizerpro.fr

a) Inflammation

Au niveau tissulaire, l'inflammation broncho-pulmonaire est la caractéristique (de pathogénèse) la plus importante. Les voies aériennes et le parenchyme pulmonaire sont tous deux touchés, ils subissent une infiltration par les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes T cytotoxique et auxiliaire, et les macrophages. Les lymphocyte CD4 et CD8 sont les plus nombreux, suivi des polynucléaires, les macrophages et les cellules dendritiques. Dans une inflammation classique les cellules NK et les cellules dendritiques présentent l'antigène aux cellules de l'immunité adaptative. Des recherches ont montré que les cellules NK s'accumulent au niveau de l'adventice des bronchioles et les cellules dendritiques au niveau de l'épithélium. Leur nombre augmente avec l'avancée de la BPCO vers le stade sévère. Le recrutement continu des cellules du système immunitaire est dû aux chimiokines sécrétées par les cellules

de l'épithélium bronchique lors du contact avec des composés toxiques tels que ceux trouvés dans le tabac.

Les interleukines 1 bêta et les TGF bêta active les facteurs de croissance et la prolifération cellulaire. Le tout cause une infiltration constante de la paroi de bronche par des cellules immunitaires. Il y aura une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique. D'autres médiateurs sécrétés par les cellules immunitaires : des neurotransmetteurs. L'acétylcholine, la tachykinines, et les prostaglandines contractantes vont augmenter le tonus musculaire bronchique.



Schémas de l'inflammation dans la BPCO (Extrait de Aubier 2010)

b) Conséquence de l'inflammation : déséquilibre et protéase/antiprotéase

Le système protéase et antiprotéase permet le renouvellement de la matrice fibreuse extracellulaire. Une altération de cet équilibre perturbe la structure et la fonction du tissu. La matrice extra cellulaire fibreuse est constituée de fibres élastiques : élastine, collagène, fibronectines et protéoglycanes.

Les protéases dégradent la matrice pour permettre son renouvellement avec l'aide des antiprotéases qui protègent la matrice d'une destruction totale et régulent ce mécanisme.

L'hypothèse d'un déséquilibre protéase/antiprotéase en tant que facteur dans la pathogénèse de la BPCO provient de la mise en évidence d'un déficit d'alpha 1 antitrypsine et des modèles animaux d'emphysème induits.

Dans la BPCO, le déséquilibre enzymatique est causé principalement par des polynucléaires neutrophiles qui produisent l'élastase et modifient l'équilibre protéase/antiprotéase au niveau tissulaire. La dégradation des fibres de la matrice pulmonaire va modifier le mucus sécrété et altérer l'évacuation des corps étrangers par le système mucociliaire.

c) Déséquilibre oxydants/antioxydant

Les oxydants sont des molécules ubiquitaires dans les organismes vivants. Ils servent d'intermédiaires physiologiques importants. Les fumeurs subissent un stress oxydatif supérieur à la normale au niveau des poumons.

La cigarette possède une phase gazeuse et du goudron.

- La phase gazeuse contient un grand nombre de radicaux libres dérivés de l'oxygène, d'oxydes d'azote et de molécules favorisant l'oxydation tel que le fer.
En plus s'ajoutent les métabolites de l'oxygène produits par les cellules immunitaires qui sont activées lors de l'inflammation. Les polynucléaires neutrophiles libèrent la myéloperoxydase qui vont produire l'ion chloreux en présence de H_2O_2 et du chlore. Il y a aussi les phagocytes qui produisent du monoxyde d'azote qui va former des oxydants à temps de demi-vie longue.
- Les goudrons, quant à eux, possèdent une matrice riche en enzyme telle que la semiquinone qui réduisent l'oxygène en peroxyde d'hydrogène et en oxygène singulet.
- L'organisme possède des systèmes anti-oxydants très efficaces tels que les superoxydes dismutases et les catalases. Chez les fumeurs l'organisme est surmené et les systèmes ne sont plus suffisants. Les radicaux libres formés inactivent les antiprotéases et l'alpha 1 antitrypsine. Cela se traduit par une dégradation de la matrice extracellulaire.

d) La réparation

Toute agression ou dégradation du tissu pulmonaire ou bronchique cause un processus de réparation. Cela est effectué de façon continue chez le fumeur où les cellules sont remplacées par des cellules qui n'ont pas le temps de mûrir leurs fonctions métaboliques. Ils sont donc déficients et ne peuvent assurer correctement leur rôle structurel et fonctionnel. Le renouvellement trop rapide des cellules de l'épithélium va causer deux anomalies majeures sur l'épithélium :

- L'hyperplasie des glandes et cellules productrices de mucus
- La métaplasie de la muqueuse épithéliale

7) ANATOMOPATHOLOGIE

La combinaison des éléments précédemment évoqués va causer une dégradation de la paroi des bronches. Cette dégradation est partielle car les réparations sont incomplètes. Cela va se traduire sur le long terme par une déformation de la paroi.

Le renouvellement constant de la paroi et l'inflammation causent aussi une augmentation des cellules caliciformes et une hypertrophie des glandes. De là suit une accumulation des sécrétions mal évacuées. Qui se traduit par une résistance au moment de l'expiration majoritairement.

Au niveau des alvéoles pulmonaires, on a des lésions causées par les toxiques et l'inflammation. Encore une fois, les modifications sur la paroi vont mener à une déformation, mais cette fois-ci, à un élargissement de l'espace dans les alvéoles.

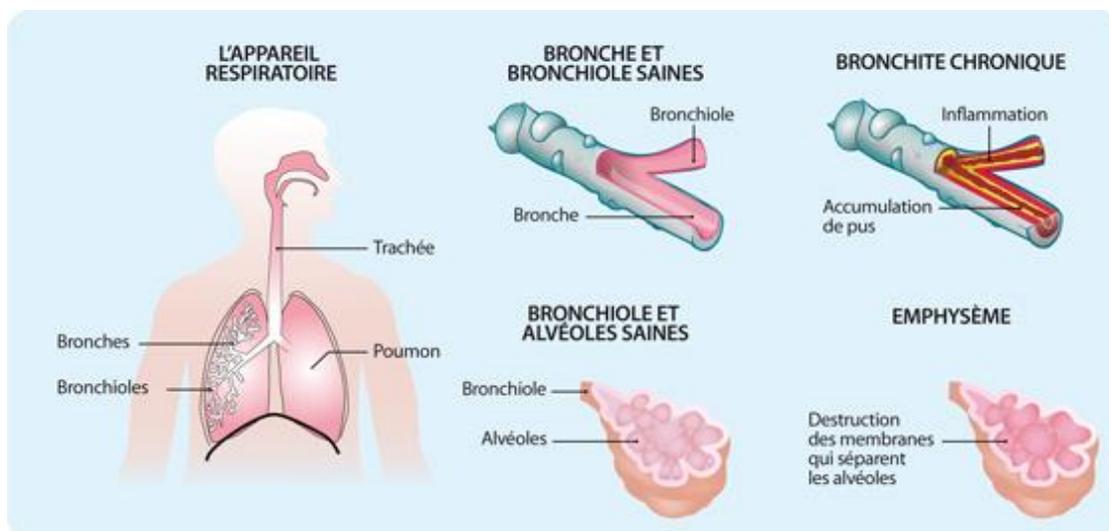
Ce phénomène est l'emphysème. Il modifie la circulation de l'air dans les alvéoles ce qui rend difficile la mise en contact air/sang et donc les échanges gazeux oxygène contre gaz carbonique.

De façon générale, l'élasticité du poumon va diminuer : c'est une des caractéristiques mécaniques principales du tissu modifié. Les parois ne sont plus maintenues en position

ouverte. Les structures de maintien sont rigides et cela accroît la fermeture des bronches de façon anormale.

Les vaisseaux artériels pulmonaires s'épaississent : au niveau de leur paroi il y a une accumulation des cellules inflammatoires et une multiplication anormale des cellules musculaires.

8) CONSEQUENCE DU STRESS OXYDATIF SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE



Lésions bronchioles dans la BPCO

Extrait : www.ameli.fr

Physiopathologiquement, la BPCO est caractérisée par une hypersécrétion de mucus et une dysfonction des cellules ciliées, accompagnée d'une perte de propriétés mécaniques des poumons, des contraintes accrues sur les muscles respiratoires pour compenser la rigidité des tissus, et des échanges gazeux pulmonaires difficiles.

L'hypersécrétion de mucus et le dysfonctionnement ciliaire vont provoquer la toux chronique et des expectorations anormales.

On observe aussi la diminution de la fonction respiratoire par la limitation du débit expiratoire. Elle est liée à la perte de l'élasticité pulmonaire et des résistances des voies aériennes au niveau de l'arbre bronchique. Le fait que l'expiration soit plus atteinte que l'inspiration va causer un déséquilibre dans la circulation de l'air se traduisant par de l'air qui ne sera pas totalement évacuée durant l'expiration. L'air qui reste piégé distend les poumons, donc augmente son volume. La conséquence est visible par la distension de la cage thoracique et l'aplatissement du diaphragme. Le diaphragme devant lutter contre ce phénomène devient moins efficace.

Dans les petites voies aériennes, la destruction du parenchyme et les altérations vasculaires diminuent les échanges gazeux. Le rapport ventilation/perfusion n'est pas maintenu car la ventilation des poumons est diminuée par l'obstruction bronchique. On a une hypoxie chronique avec une diminution de la ventilation alvéolaire, une mauvaise élimination du CO₂. Cela mène à une augmentation de la pression artérielle en CO₂ : l'hypercapnie. Ce phénomène va progresser lentement vers un trouble ventilatoire obstructif et va se développer en une insuffisance respiratoire chronique. Ce processus, s'il n'est pas ralenti ou stoppé, amène le patient vers un traitement par oxygénothérapie. Environ 100 000 personnes étaient sous oxygénothérapie due à une insuffisance respiratoire en 2011 selon l'HAS. Il est à noter que la cause première d'insuffisance respiratoire chronique est la BPCO.

L'insuffisance respiratoire chronique est décrite comme l'impossibilité du système respiratoire à maintenir les échanges gazeux nécessaires et suffisants au bon fonctionnement de l'organisme et à ses besoins métaboliques dans les circonstances physiologiques.

L'insuffisance respiratoire chronique au niveau clinique se voit par une dyspnée, une hypoxie, et parfois une acidose très souvent liée à une hypercapnie.

C'est pour cela que la mesure des gaz du sang artériel entre dans le diagnostic de l'insuffisance respiratoire chronique. : avec une pression en O₂ (PaO₂) inférieure à 70 mmHg indiquant une insuffisance respiratoire, une PaO₂ inférieure à 60 mmHg indiquant une insuffisance respiratoire grave.

La baisse en PaO₂ en dessous de sa valeur normale est l'hypoxémie, différente de l'hypoxie qui est l'insuffisance de l'apport en O₂ face au besoin du tissu. Dans la BPCO, c'est la diminution de la ventilation des alvéoles pulmonaires malgré une perfusion stable qui provoque l'hypoxémie. Cette hypoxémie peut à son tour engendrer une hypoxie, mais ce n'est pas inéluctable

9) PRINCIPALES COMORBIDITES

a) Pathologie cardiovasculaire

Il y a un grand risque d'atteinte cardiovasculaire chez les patients souffrants de BPCO. Par exemple, l'insuffisance cardiaque, l'athérosclérose des coronaires, l'hypertension artérielle, l'arythmie, la cardiomyopathie et les risques d'accidents vasculaires cérébraux sont tous des risques liés à ceux atteints de BPCO.

L'hypoxie cause une hypertension au niveau pulmonaire par vasoconstriction des artères pulmonaires. C'est un phénomène progressif commençant lors des activités de forte intensité puis, avec le temps, devient permanent. Elle peut s'accroître au moment des exacerbations aiguës. Cette hypertension est le point de départ des autres problèmes cardiovasculaires, par la dégradation de la circulation pulmonaire et le cœur droit causant une hypertrophie du ventricule droit.

b) Syndrome métabolique et diabète

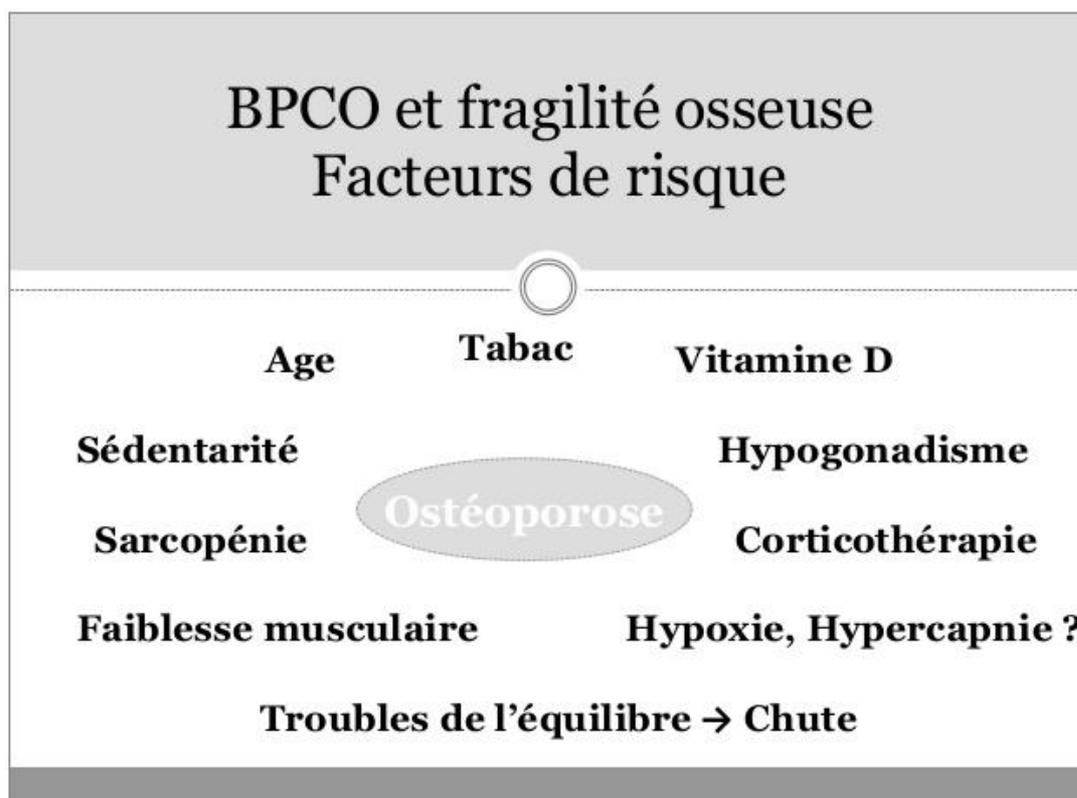
La BPCO est un facteur de risque de développement du diabète de type 2. Cela serait dû au syndrome inflammatoire et au cytokine provoquant une résistance à l'insuline, qui favoriserait le développement d'un diabète. Il y a un lien fort entre l'augmentation des cytokines inflammatoires et des syndromes métaboliques. Avec une prévalence deux fois supérieure des maladies métaboliques chez le sujet atteint de BPCO que chez le sujet sain.

c) Dysfonction musculaire

C'est l'une des manifestations de la BPCO résultant en une diminution des capacités musculaires à l'effort. Par une diminution des fibres de type I et de la masse musculaire. Elle est due à l'insuffisance respiratoire chronique, au stress oxydant et à la sédentarité.

d) Ostéoporose

L'ostéoporose et l'ostéopénie sont fréquentes chez les patients atteints de BPCO. La diminution de l'activité physique, de la masse maigre, la diminution de la VEMS et de la densité minérale osseuse sont aussi fréquentes de par la sédentarité, l'inflammation systémique, le tabagisme, le manque de vitamine D et les corticoïdes systémiques.



Facteurs de risque de l'ostéoporose dans la BPCO

Extrait : Olivier Le Rouzic, 26 novembre 2016

e) Anémie

Fréquente et due au syndrome inflammatoire et à la dénutrition qui sont communs chez les patients.

f) Cancer

Il y a trois grands liens entre le cancer pulmonaire et BPCO :

- L'obstruction bronchique provoquant l'accumulation de particules
- Des gènes communs à la BPCO et au cancer
- L'inflammation chronique favorisant le cancer

g) Syndrome d'apnée du sommeil

Malgré l'absence de lien causal prouvé, la présence des deux pathologies est potentiellement grave la nuit avec un risque de décompensation accrue de la BPCO.

h) Dénutrition

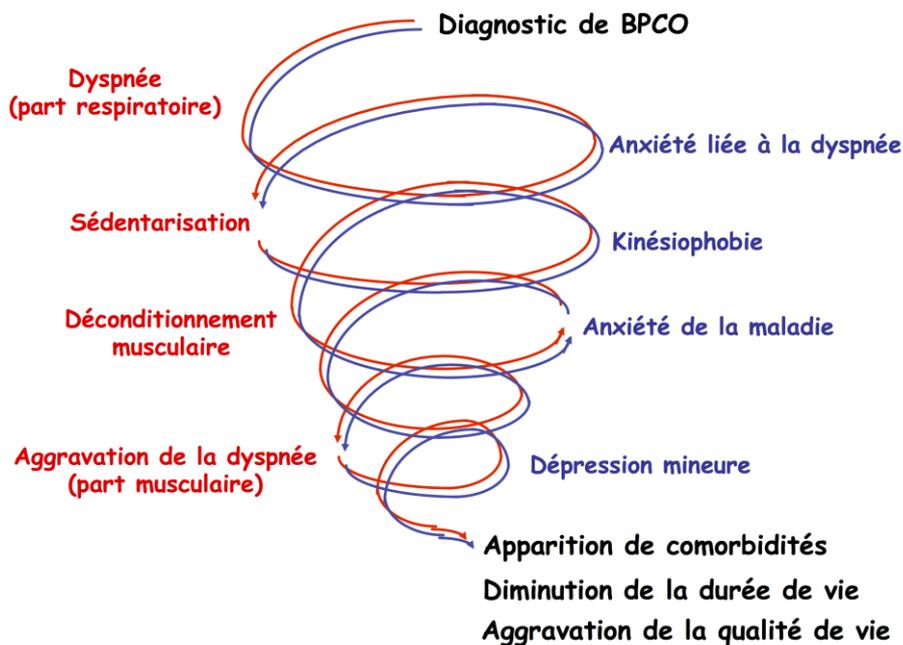
Avec une prévalence de 30% due à la balance énergétique négative, la dyspnée, l'hyper métabolisme et l'anorexie fréquente expliquent la dénutrition.

Il faut suivre l'indice de masse corporelle des patients et surtout leur masse maigre pour connaître l'avancée de l'hypoxie musculaire et de la surconsommation d'énergie.

i) Problème psychologique

La dépression et l'anxiété sont fréquents chez les patients atteints de BPCO notamment dû à la difficulté qu'ils ont de contrôler les symptômes qui peuvent être très handicapants au quotidien.

Les exacerbations et les hospitalisations fréquentes favorisent ces troubles.



Spirale de l'anxiété durant l'évolution de la BPCO

Extrait : Ninot G (2014). Définir la notion de déconditionnement. Blog en Santé, L20.

10) DIAGNOSTIC ET DE LA MALADIE

a) Signes physiques

Au début de la pathologie, il y a très peu de signes physiques voir aucuns : à l'auscultation on peut détecter des râles bronchiques. Les patients parleront de toux chronique et expectoration régulière. Ils remarqueront surtout une toux matinale très chargée, cela s'explique par l'accumulation des sécrétions durant la nuit.

Quand la pathologie est installée et que le patient souffre déjà de TVO on note :

- Une expiration plus longue
- Une diminution des bruits du cœur
- Une déformation du thorax qui prend une forme en tonneau

Puis dans les stades avancés, la déformation du thorax ira jusqu'à modifier la posture du patient : on dit ici qu'il prend une position en tripode où le patient assis est penché en avant, prenant appui sur ses mains.

Plus tard les muscles respiratoires accessoires sont très sollicités surtout lors des exacerbations. On note aussi une cyanose due à l'hypoxie et un signe de Hoover (diamètre transversal de la partie inférieure du thorax diminuant)

Enfin on observe des signes tardifs : hypercapnie, hypertension pulmonaire, atteinte cardiaque droite qui vont souvent provoquer des jambes gonflées.

(BPCO guide à l'usage des patients et de leur entourage édition 2004 page 56,57,63)

b) Signes fonctionnels et diagnostiques

De nombreuses circonstances différentes peuvent amener un professionnel de santé à orienter son patient vers un test de dépistage de la BPCO :

- Présence d'un facteur de risque
- Apparition de symptômes de la BPCO : toux avec expectoration chronique et dyspnée d'effort
- Bronchites fréquentes
- Diagnostic d'une comorbidité de la BPCO
- Une exacerbation

L'apparition d'au moins un facteur de risque et/ou d'un symptôme chez un patient de plus de 40 ans doit inciter un professionnel de santé à conseiller au patient de faire une demande pour un diagnostic de BPCO.

Le diagnostic de la BPCO repose surtout sur un examen principal : la spirométrie.

11) TESTS FONCTIONNELS ET PHARMACODYNAMIQUES

a) Spirométrie



Mini spiromètre BPCO6 et PIKO6

Il est l'examen permettant de mesurer le débit respiratoire et le volume d'air déplacé à l'aide d'un appareil.

L'examen consiste à souffler dans un embout buccal relié à l'appareil avec une pince sur le nez pour empêcher le passage de l'air.

On obtient après la mesure une courbe du volume d'air par le temps appelé spirogramme.

On y relève la capacité vitale forcée qui est le volume maximum d'air déplacé entre une inspiration et une expiration. Il y a aussi la VEMS, le volume d'air maximal expiré par seconde.

On peut alors faire le rapport VEMS/CVF qui nous indique le déficit ventilatoire dû à une obstruction.

Vu que l'obstruction lors d'une BPCO est peu réversible, il est nécessaire d'administrer un bronchodilatateur pour mettre en évidence le caractère presque irréversible.

Si le rapport VEMS/CVF est inférieur à 70% après administration d'un bronchodilatateur, on peut conclure à une obstruction des voies respiratoires et une diminution de la vidange des poumons.

On effectue aussi une courbe débit volume avec les mesures du spiromètre, pour cela on mesure la fin de l'expiration et l'inspiration pour revenir à la capacité pulmonaire totale. On obtient deux composantes : le débit volume inspiratoire et le débit volume expiratoire.

On va par la suite comparer cette courbe avec une courbe théorique de référence, chez le sujet sain la courbe est rectiligne alors que chez le sujet ayant une BPCO il est concave. On évalue ainsi la perte de débit.

L'un des critères principaux dans le diagnostic de la BPCO est le degré de réversibilité du trouble ventilatoire obstructif, car cela permet d'affiner le diagnostic différentiel en excluant l'asthme.

L'évaluation de la réversibilité se fait en deux parties :

- Test sous bronchodilatateurs durant la spirométrie : une mesure avant administration de bronchodilatateur d'action rapide, puis une mesure 10 à 15 minutes après.
- Test sous corticoïdes : en cas de doute sur un asthme on teste la réversibilité avec de la prednisone 5 mg/kg, un corticoïde systémique de courte durée d'action.

On parle de réversibilité significative du trouble ventilatoire obstructif lorsque la VEMS augmente de 200 mL ou 12% de la valeur initiale. Si la VEMS augmente de plus de 400 mL : il faut considérer un asthme associé qui sera à explorer.

Si le rapport VEMS/CVF est supérieur à 0,7 on parle de réversibilité complète du trouble ventilatoire obstructif, cela exclue la BPCO et oriente fortement vers un asthme.

Dans la BPCO, même si la réversibilité peut dépasser le seuil significatif, il ne sera jamais total et suppose, de ce fait, à l'asthme.

Exemple :

Homme de 64 ans, fumeur avec 50 paquets/année, trouble ventilatoire obstructif modéré. On peut observer qu'il n'y a pas de changement avant et après administration de bronchodilatateur chez le patient avec une VEMS/CV qui reste à 38%, caractéristique de la BPCO.

Les examens supplémentaires pour déterminer la sévérité de la maladie :

- Épreuve de marche de 6 minutes : pour connaître l'impact de la dyspnée sur la mobilité du patient et on le rapporte sur une distance parcourue normale.
- Épreuve d'effort sur bicyclette ou sur tapis roulant, on peut ainsi cibler les causes de la dyspnée et les besoins pour la réhabilitation respiratoire.

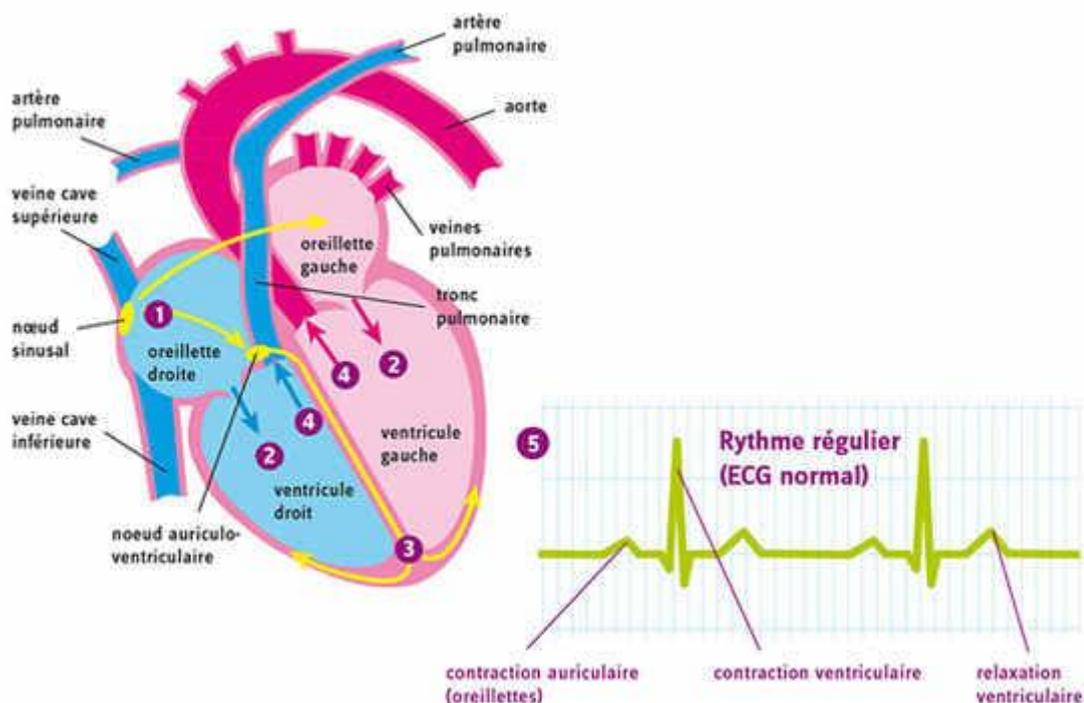
b) NFS

On recherche avec la numération formule sanguine ou NFS, une polyglobulie secondaire due à une hypoxie chronique dans la BPCO, une anémie ou hyperleucocytose dans le cadre de phénomène inflammatoire.

On peut aussi associer comme examen sanguin, un ionogramme et une glycémie, paramètres de la fonction rénale.

12) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

a) Électrocardiogramme et dosage du peptide natriurétique



Schémas d'un ECG normal

Extrait : © Romain Graf

Un électrocardiogramme et un dosage du peptide natriurétique sont souvent prescrits après le diagnostic de la BPCO. Ces deux examens sont indiqués s'il y a une suspicion d'insuffisance cardiaque.

L'électrocardiogramme est un examen qui consiste à mesurer l'activité électrique du cœur grâce à des électrodes placées sur les axes du cœur. Cette mesure permet d'obtenir un tracé, qui est utilisé pour diagnostiquer certaines pathologies en observant s'il y a une anomalie de conduction au niveau cardiaque.

Le peptide natriurétique est un aminopeptide sécrété lors d'un stress sur le myocarde ventriculaire avec une action antagoniste sur le système sympathique. Le dosage du peptide natriurétique est fait par une prise de sang et une analyse par un test rapide généralement. Cela permet de révéler une souffrance cardiaque due à l'hypoxie causée par la dyspnée.

b) Test d'évaluation des comorbidités cardiaques



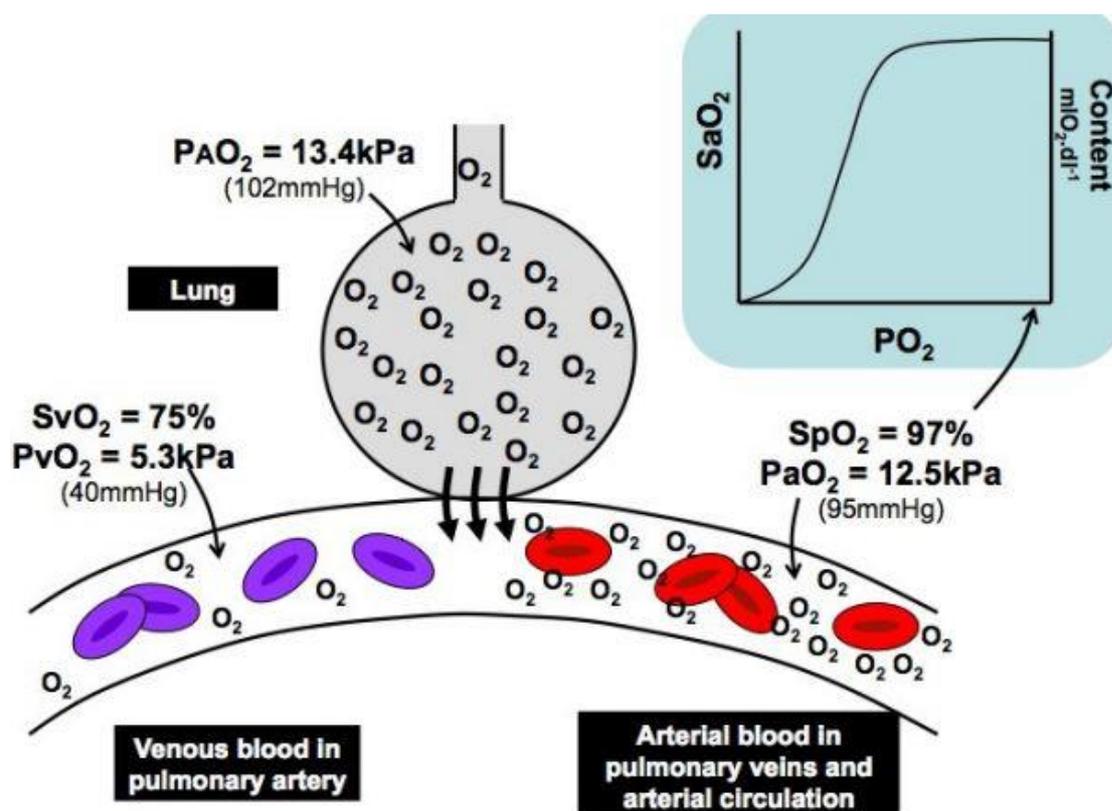
Test d'effort sur bicyclette

Extrait : <https://www.carnet-bpco.fr>

En cas de dépistage d'une insuffisance cardiaque il est recommandé d'orienter le patient vers un cardiologue pour des tests complémentaires. Cela va permettre d'approfondir le diagnostic au niveau cardiaque pour une meilleure prise en charge globale du patient. Le patient va donc être soumis à un ECG d'effort, qui consiste à réaliser un ECG avec le patient marchant sur un tapis roulant ou faisant du vélo ergométrique. On va aussi réaliser une échographie d'effort, une IRM de stress et une scintigraphie du myocarde. Tous ces tests ont pour but de voir la capacité du cœur à s'adapter à un effort ou à un stress, dans le cas d'une insuffisance cardiaque le cœur sera dans l'incapacité de maintenir un fonctionnement normal durant l'effort.

c) Gaz du sang

C'est un examen qui consiste à faire un prélèvement de sang au niveau de l'artère radiale. On va ainsi mesurer la quantité d'oxygène, de gaz carbonique dans le sang artériel et le pH. Cela va nous indiquer la qualité des échanges gazeux au niveau pulmonaire. Ces mesures permettent de déterminer la saturation en oxygène du patient, si elle est inférieure à 92% on est face à une hypoxie. Grâce à cet examen on peut détecter une hypoxie beaucoup plus rapidement.



Schémas du transfert de l'oxygène au niveau pulmonaire

Extrait : <http://www.efurgences.net/seformer/cours/breves/205-oxymetre.html>

d) Examen cyto bactériologique des crachats

Une des complications les plus fréquentes de la BPCO est l'infection bactérienne du mucus au niveau des bronches. Cela est dû à la difficulté à expectorer du patient. Il est donc intéressant de réaliser une analyse bactériologique des crachats pour rechercher des bactéries pathogènes pouvant provoquer une infection pulmonaire et si besoin traiter avec des antibiotiques appropriés.

L'examen commence par la collecte d'expectoration spontanée par le patient ou forcée par un professionnel de santé. Les crachats sont recueillis et analysés.

On va relever la couleur, l'aspect et l'odeur pour voir s'il y a une infection purulente apparente.

Puis on va analyser la composition de la flore bactérienne présente.

La présence d'un ou plusieurs pathogènes et des symptômes seront les signes d'une pneumopathie et qu'il faut traiter.

e) Pléthysmographie :

La pléthysmographie est un examen médical qui consiste à mesurer la différence de pression dans les vaisseaux au niveau pulmonaire durant les examens respiratoires fonctionnels.

La pléthysmographie permet de déterminer la capacité respiratoire en mesurant la capacité pulmonaire totale et la résistance des bronches.

On utilise cet examen en complément à la spirométrie. Étant plus précis, elle permet de diagnostiquer un emphysème, de suivre l'évolution d'une pneumopathie ou d'évaluer l'efficacité d'un traitement.

La pléthysmographie est réalisée en laboratoire d'analyse, en cabinet de pneumologie mais plus souvent à l'hôpital dans un service de pneumologie.

Le patient est placé dans une cabine étanche avec un spiromètre pour un enregistrement des variations de pression. On demande au patient de réaliser divers exercices respiratoires avec un embout dans la bouche reliée au spiromètre et un pince nez pour empêcher la respiration nasale. Les informations sont recueillies sur ordinateur. On peut administrer d'autres gaz (exemple : dioxyde de carbone) pour effectuer d'autres mesures. Cet examen dure en générale moins d'une demi-heure.

f) Imagerie

- La Radiographie



Scanner à rayon X

La radiographie thoracique bien qu'elle ne constitue pas un critère diagnostique positif de la BPCO, elle est réalisée pour observer la distension thoracique :

- Aplatissement des coupes diaphragmatiques
- Augmentation des espaces clairs rétro-sternaux et rétro-cardiaques
- Augmentation du diamètre antéro-postérieur
- Horizontalisation des côtes

- Tomodensitométrie

La tomodensitométrie est l'examen de référence pour la morphologie thoracique. Grâce à une acquisition spiralee ou hélicoïdale des appareils de tomodensitométrie on peut obtenir en une apnée l'ensemble du volume pulmonaire. Avec l'aide de produit de contraste, on peut obtenir une image multi planaire ou tridimensionnelle.

Dans les bronchopathies chroniques, la tomodensitométrie n'est pas systématique, mais très utile dans le bilan clinique et fonctionnel. En effet, elle permet d'orienter le diagnostic sur les différents types d'emphysèmes, de rechercher des bronchectasies ou un dépistage de cancer broncho-pulmonaire.

g) Taux d'alpha-1 anti trypsine

Ce dosage est intéressant en cas de : BPCO peu ou pas tabagique, BPCO avant 45 ans, un emphysème très prononcé ou des antécédents familiaux d'emphysème.

13) DIAGNOSTIC

Le diagnostic est recommandé dès les premiers signes évocateurs chez les personnes de plus de 40 ans, en particulier s'il y a présence :

- D'une toux chronique avec ou sans expectoration
- D'une dyspnée chronique
- D'une exposition au tabac de 10 paquets/années
- Plusieurs facteurs de risque

Dans ces situations, on effectue une mesure du débit expiratoire par mini spiromètre ou par peak-flow.

Si une mesure indique un signe de BPCO des examens complémentaires par spirométrie seront nécessaires.

- **Stades de sévérité de la BPCO**

Classification de GOLD de la sévérité de l'obstruction bronchique (nouvelle classification 2017) : Elle identifie 4 groupes de sévérité en fonction de 2 facteurs de sévérité cliniques :

GROUPES DE SEVERITE

C	D	2 ou plus par an	Exacerbations
A	B	0 ou 1 par an ⁷	
MRC < 2 CAT < 10	MRC ≥ 2 CAT ≥ 10		
Symptômes			

A : Faible risque d'exacerbation + peu de symptômes

B : Faible risque + symptômes significatifs

C : Risque élevé + peu de symptômes

D : Risque élevé + symptômes significatifs

- **Intensité de la dyspnée**

La détermination de l'intensité des symptômes de la dyspnée est évaluée par l'échelle mMRC et fait partie des paramètres pour la classification de GOLD.

Stade 0 : le patient est essoufflé pour un effort important

Stade 1 : le patient est essoufflé quand il fait une marche rapide à plat ou monte une pente

Stade 2 : le patient marche plus lentement que la personne de son âge ou doit faire des pauses lors de la marche à plat

Stade 3 : le patient s'arrête après quelques minutes de marche à plat

Stade 4 : le patient est trop essoufflé pour se déplacer ou pour faire les actes de la vie courante

- **Gradation de l'obstruction bronchique**

Pour caractériser et diagnostiquer la gravité de l'atteinte du patient, on évalue et classe la sévérité de leur obstruction bronchique post administration d'un bronchodilatateur.

Dégré obstruction	VEMS
Grade 1 = obstruction bronchique légère	Supérieur à 80%
Grade 2 = obstruction bronchique modérée	50 à 80%
Grade 3 = obstruction bronchique sévère	30 à 49%
Grade 4 = obstruction bronchique très sévère	Inférieur à 30%

14) COMPLICATIONS DE LA BPCO ET CONSEQUENCES

a) Exacerbation aigue

L'exacerbation aigue de la BPCO ou décompensation est une aggravation importante de l'insuffisance respiratoire du patient. Cela implique avec l'accentuation de la dyspnée, une augmentation des expectorations au-delà des variations symptomatiques journalières attendues.

D'après la Société Française de Pneumologie, il faut une aggravation d'au moins 48h ou une modification du traitement médicamenteux pour pouvoir parler d'exacerbation.

Il est important de diagnostiquer les exacerbations aussitôt que possible pour limiter les hospitalisations. La recherche de la cause et la modification de la thérapeutique précoce sont importantes dans la bonne prise en charge de l'exacerbation et prévenir une dégradation irréversible des voies respiratoires.

Les causes des exacerbations sont en général des infections des voies respiratoires, l'embolie pulmonaire, le déclin de la fonction cardiaque, l'effet indésirable ou l'interaction médicamenteuse. Mais on ne trouve pas la cause dans de nombreux cas.

b) Impact sur la qualité de vie

La qualité de vie est un concept avec de nombreuses définitions. Selon L'OMS, « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

C'est une définition au sens large prenant en compte un maximum de facteurs dans l'environnement de la personne.

Dans la santé, les trois points prédominants pris en compte sont :

- Physique, la capacité à être autonome et les symptômes
- Psychologique, état de stress ou déprime
- Social, relation avec les proches, la famille, les amis

Sur le plan pratique, il existe des outils et questionnaires pour déterminer de façon standardisée l'impact sur la qualité de vie d'une pathologie, sa prise en charge, sa vie quotidienne, son bien-être.

Cela aide à savoir où le patient se situe dans sa maladie pour mieux l'encadrer et le soutenir dans les maladies chroniques.

La BPCO, étant une maladie chronique, a un impact sur la qualité de vie du patient car il doit suivre un traitement assidu pour garder les symptômes sous contrôle. Mais surtout le déclin de la fonction respiratoire a une atteinte sur la vie quotidienne avec une diminution de la mobilité à un certain stade de la BPCO. Des risques d'exacerbation qui peuvent être stressants dans la vie de tous les jours pour le patient, causant une sédentarité. Tout cela entraîne une dégradation de l'image personnelle chez le patient.

Les patients souffrants de BPCO ont un score de qualité plus faible que la population générale, notamment sur le plan physique et le rôle de la santé.

La perte de motivation, la peur de sortir ou de faire des efforts physiques sont des facteurs majeurs dans l'aggravation de la pathologie en effet pour maintenir la fonction respiratoire il faut la faire travailler régulièrement. Cela va entraîner un déclin de l'image de soi et un

déconditionnement physique et social où le patient risque de devenir dépendant, vulnérable, évoluant vers le handicap et une diminution de sa qualité de vie.

Tout cela va résulter dans un cercle vicieux où l'individu sera stressé, ce qui va augmenter le risque de reprise tabagique ou de consommation de tabac. Ce dernier favorisant la maladie et les exacerbations, elles-mêmes provoqueront des hospitalisations impactant l'image de soi.

Partie 2 Prise en charge et conseils associés

15) OBJECTIFS DU TRAITEMENT BPCO

a) Généralité

Les objectifs du traitement de la BPCO sont de gérer les symptômes, c'est-à-dire, réduire la dyspnée et améliorer les capacités d'exercice physique pour en somme tenter de rétablir la qualité de vie. Mais il faut aussi prévenir les complications futures. On va agir sur la vitesse du déclin de la fonction respiratoire, ce qui va prévenir, si possible, l'insuffisance respiratoire chronique et par la même occasion l'aggravation de l'état général. Prévenir les exacerbations, leurs dangers et éviter les hospitalisations voire les réanimations qui peuvent être traumatisantes pour le patient. En somme, l'objectif est de réduire la mortalité sur le long terme.

L'histoire du patient ne peut être modifiée, mais on peut tenter de rectifier certaines habitudes qui l'ont amené jusqu'au point de la BPCO. Cela passe par la cause principale de la BPCO le tabac et son arrêt définitif. L'objectif général est d'améliorer la qualité de vie du patient sur le long terme mais aussi dans sa vie de tous les jours. Pour cela on dispose d'un arsenal médicamenteux de plus en plus important. Les indications thérapeutiques sont fréquemment mises à jour pour mieux prendre en charge la dyspnée le symptôme principal et les exacerbations.

On utilise en priorité les familles médicamenteuses inhalées pour le traitement de fond qui ont une meilleure efficacité locale tout en évitant certains effets indésirables ou tout du moins les minimiser. La priorité est le bronchodilatateur, et de façon secondaire, les corticostéroïdes inhalés. Cela contraste avec l'asthme où les corticoïdes font partie du traitement de base. La stratégie est logique, on commence par une monothérapie avec un bronchodilatateur, puis on passe à une bi-, voire tri-, thérapie selon la réponse de l'organisme et du confort du patient.

b) Les traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux sont mis en place après le diagnostic, grâce auquel on peut déterminer le stade de la maladie. Selon le stade on introduit différentes classes de molécules et différentes combinaisons. On doit prendre en compte la sévérité de l'insuffisance respiratoire, le degré d'obstruction bronchique, mais aussi la fréquence des exacerbations, les comorbidités et la capacité du patient à suivre son traitement.

c) Stratégie selon gravité des symptômes

Les bronchodilatateurs à courte durée d'action peuvent être utilisés à tout moment de la prise en charge de la maladie, peu importe le stade.

-Stade 1 : IR légère avec une VEMS > 80%

On commence par l'éviction des facteurs de risque et la ou les sources de la maladie : le cas général est l'arrêt du tabac, la vaccination.

On prescrit aussi un bronchodilatateur à courte durée d'action en « si besoin » pour prévenir toute accentuation en cas de pic de pollution ou autre événement qui pourrait provoquer un épisode.

-Stade 2 : IR modérée avec une VEMS 50-80%

Ici on met en place un traitement de fond journalier à base de bronchodilatateur à longue durée d'action, avec un bronchodilatateur à courte durée d'action pour tout épisode aigu. Il est aussi conseillé de proposer la réhabilitation respiratoire après chez le kinésithérapeute.

-Stade 3 : IR sévère avec une VEMS 30-50%

A ce stade on passe aux associations de molécules et de classes pour pouvoir maintenir l'état général du patient stable, car on est face à un patient avec un risque accru d'exacerbation. On utilise ici un bronchodilatateur à longue durée d'action et un glucocorticoïde inhalé s'il y a des exacerbations répétées.

-Stade 4 : IR très sévère avec une VEMS < 30%

C'est le dernier stade de la maladie, ici il n'y a plus le choix, il faut installer une oxygénothérapie de plus ou moins longue durée car le patient souffre d'une insuffisance respiratoire chronique handicapante pouvant menacer le pronostic vital. On va même envisager les traitements chirurgicaux.

d) Les dix messages pour améliorer la prise en charge de la BPCO selon l'HAS

- Repérage :

Il est important devant un patient de plus de 40 ans à risque ou présentant des symptômes de faire un dépistage de la BPCO. Un questionnement systématique de leur consommation de tabac doit être effectué avec une recherche de pathologies associées à la consommation de tabac.

- Diagnostic :

Si un patient présente des signes de BPCO il faut faire un diagnostic par spirométrie avec test de réversibilité des bronchodilatateurs. Le test peut être réalisé par tout professionnel de santé formé et sera interprété par le médecin.

- Traitement et prévention de la détérioration de la fonction respiratoire :

Le traitement principal de la BPCO reste le sevrage tabagique pour prévenir l'aggravation des symptômes. Une activité physique régulière et adaptée est recommandée pour maintenir la qualité de vie du patient. Les vaccins de la grippe et du pneumocoque doivent être réalisés. La prescription de bronchodilatateurs pour soulager la dyspnée et prévenir les exacerbations est recommandée.

- Traitement et réhabilitation respiratoire :

Pour tout patient présentant une dyspnée il faut proposer la mise en place d'une réadaptation respiratoire. L'amélioration de la résistance à l'effort et une diminution de la dyspnée sont clairement démontrées.

- Traitement et dispositif d'inhalation :

Il est primordial de bien expliquer comment utiliser les dispositifs d'inhalations. Il faut aussi choisir un dispositif adapté au patient et vérifier régulièrement le bon maniement du dispositif.

- Traitement : pas de corticoïde inhalé seul

Les corticoïdes ne doivent jamais être l'unique traitement d'un patient souffrant d'une BPCO.

- Traitement : pas de corticoïde per os sur de longue période

Les corticoïdes n'ont aucun effet au long court sur la dyspnée et, si prescrit sur une longue période, ils augmentent le risque de pneumonie.

- Traitement et exacerbation :

Durant les exacerbations il ne faut pas prescrire de façon systématique des antibiotiques. Pas toutes les exacerbations sont déclenchées par une infection bactérienne. En l'absence d'une augmentation de la purulence des expectorations.

- Oxygénothérapie :

Il ne faut pas renouveler l'oxygénothérapie s'il n'y a pas une hypoxémie sévère.

Car il n'y a pas d'avantage à avoir recours à l'oxygénothérapie en l'absence d'une hypoxémie sévère. L'oxygénothérapie est couteuse et possède des effets secondaires et des risques quand utilisé à domicile. Il est donc important de mesurer la saturation en dioxygène du patient à chaque consultation pour réévaluer la prescription d'oxygène.

- Soins palliatifs :

Il est primordial de prendre les devants et discuter sur la fin de vie du patient et son confort. Le patient doit aussitôt que possible désigner une personne de confiance, et préparer les directives anticipées avec l'aide du médecin. Cela permet de mettre en place des soins palliatifs au plus tôt et éviter des souffrances prolongées.

16) LES BRONCHODILATATEURS

Les bronchodilatateurs sont la base du traitement pour la BPCO car ils agissent sur le symptôme principal : la dyspnée. Ils peuvent être à la demande ou en continu. Cela permet de prévenir les exacerbations et de réduire leur fréquence. Mais aussi d'améliorer la qualité de vie du patient et son quotidien.

Il y a deux classes de bronchodilatateurs :

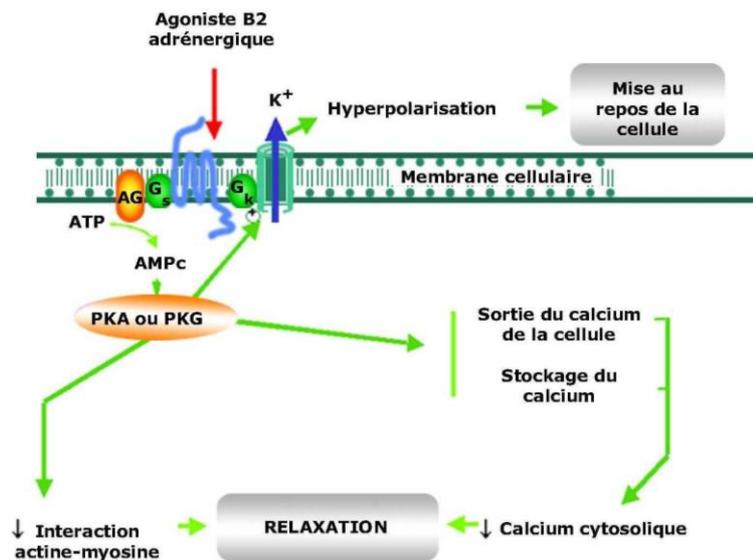
- les agonistes bêta 2 adrénergiques ou mimétiques qui vont agir sur les récepteurs bêta 2 adrénergiques des muscles lisses au niveau bronchique. Ils vont permettre au muscle de se relâcher ce qui va provoquer la bronchodilatation.

- les anticholinergiques qui sont des antagonistes des récepteurs muscariniques. Ils vont inhiber la fixation de l'acétylcholine au niveau du tissu bronchique et du muscle lisse. Le blocage du récepteur provoque une bronchodilatation et aussi une réduction de la sécrétion de mucus.

a) Les agonistes bêta 2 adrénergiques ou mimétiques

Comme leurs noms l'indiquent les récepteurs bêta sont un groupe composé de trois variantes :

- les récepteurs bêta 1 adrénergiques qui sont principalement exprimés dans le muscle lisse du tissu cardiaque
- les récepteurs bêta 2 adrénergiques qui sont principalement exprimés au niveau du muscle lisse du tissu bronchique
- les récepteurs bêta 3 adrénergiques qui sont principalement exprimés au niveau du tissu adipeux.



Schémas de l'activation des récepteurs béta 2

Extrait de : pharmacomédical.org

Les récepteurs agonistes béta font partie de la famille des récepteurs à protéine G, leur stimulation provoque la synthèse de l'AMPc par l'adénylate cyclase qui va transformer l'ATP. L'AMPc va à son tour activer des enzymes : la protéine kinase A et protéine kinase G. Les protéines kinases activées vont permettre de diminuer la concentration cytotologique en calcium, inhiber l'interaction actine/myosine, et ouvrir les canaux potassiques pour induire l'hyperpolarisation cellulaire pour mettre la cellule au repos. Cette cascade de phosphorylation des protéines impliquées dans le tonus musculaire du tissu bronchique nous donne la bronchodilatation.

Ces récepteurs béta 2 adrénergiques ne sont pas uniquement à la surface des cellules musculaires lisses pulmonaires mais on les retrouve aussi au niveau des cellules épithéliales et endothéliales pulmonaires, de même que sur les vaisseaux sanguins et le muscle strié. Ce qui peut induire certains effets indésirables. Pour limiter ces effets indésirables, la voie inhalée est privilégiée. Que ce soit pour les molécules de courte ou longue durée d'action, et les associations. Cela va aussi favoriser une action rapide en cas d'urgence.

Les médicaments béta 2 agonistes de courte durée d'action sont utilisés pour leur effet bronchodilatateur rapide, qui va se maintenir durant 4 à 6 heures. Ils sont en général à la demande, deux bouffées 3 à 4 fois par jour. Ils sont le traitement symptomatique du stade 1 en première intention.

Les molécules actuellement utilisées en France sont :

- Le salbutamol : Ventoline®, Airomir®, Ventilastin novolizer®,
- La terbutaline : Brycanyl® turbuhaler,
- Le fénotérol : Bronchodual® qui est une association avec du bromure d'ipratropium

Les bronchodilatateurs agonistes béta 2 à longue durée d'action sont majoritairement des formes inhalées, mais il existe aussi certaines formes orales contrairement aux bronchodilatateurs béta 2 agonistes de courte durée d'action.

On distingue 2 catégories dans la voie inhalée :

- Les bronchodilatateurs à très longue durée d'action : ils adoptent une posologie journalière. Avec une inhalation par jour pour indacatérol et olodatérol.
- Les bronchodilatateurs à longue durée d'action : ils ont une posologie de 2 prises par jour avec une efficacité d'environ 12 heures pour durer toute la nuit. Les molécules utilisées sont le formotérol et le salmétérol.

La voie inhalée est privilégiée pour deux raisons. La première est l'action locale qui permet de fortement limiter les effets indésirables à dose thérapeutique et secondairement une bonne vitesse d'action. Mais la survenue d'effets indésirables est parfois inévitable, tels que : tachycardie, crampes, tremblement et céphalée.

Les molécules actuellement utilisées en France sont :

- Le formotérol : Asmelor®, Formoair®, Foradil®
- Le salmétérol : Serevent®
- L'olodatérol : Striverdi Respimat®
- L'indacatérol : Onbrez Breezhaler®

Une nouvelle molécule mise sur le marché en 2015 : STRIVERDI RESPIMAT® 2,5µg, solution pour inhalation d'olodatérol par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM



STRIVERDI RESPIMAT®

Extrait de : <https://www.boehringer-ingelheim.com/product>

Striverdi Respimat® est un médicament contenant un nouveau bronchodilatateur agoniste bêta 2 à longue durée d'action : l'olodatérol. Il se présente sous forme d'une solution pour inhalation en cartouche de 60 doses. L'intérêt de cette nouvelle molécule est sa forte affinité et sélectivité pour les récepteurs bêta 2 adrénergiques. La durée d'action est de 24 heures. Avec une posologie d'une prise par jour, à heure fixe, de 2 bouffées.

Deux groupes d'étude sont utilisés dans l'évaluation de l'olodatérol :

1) Des études de phase III, en double aveugle versus placebo. Le but est de démontrer l'efficacité et la tolérance de la prise journalière d'olodatérol chez des patients souffrant de BPCO modérée à très sévère. Les populations étudiées sont des patients de plus de 40 ans avec une BPCO modérée à très sévère avec un score de gold supérieur à 2. Les critères principaux sont la variation du VEMS pré dose et la variation du VEMS post dose après 12 semaines de traitement.

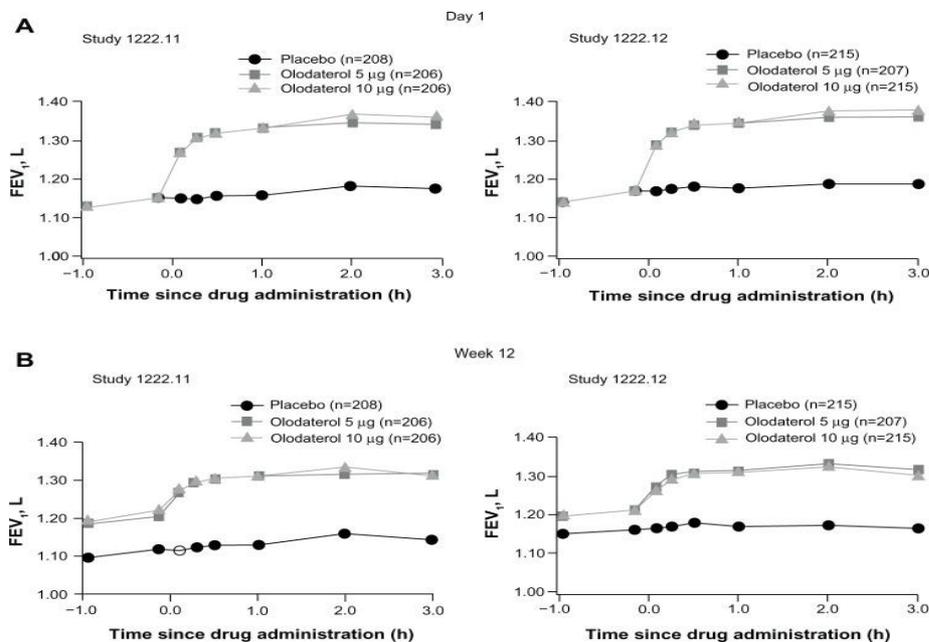
Les résultats sont :

Population (n = 904)		Placebo (n = 227)	Olodatérol (n = 225)
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	Moyenne	1	162
	Différence	161	
	p value	< 0,001	

Donc une différence de + 161 mL sur un intervalle de confiance à 95% et une p value < 0,0001, ce qui est statistiquement significatif. La variation étant supérieure à 100 mL, elle est aussi cliniquement significative.

La variation pré dose 12 semaines :

Population (n = 904)		Placebo (n = 225)	Olodatérol (n = 227)
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	Moyenne	- 22	47
	Différence	69	
	p value	< 0,001	



Graphique de la variation de VEMS post dose

Extrait de : International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014; 9: 629–645.

Sur un intervalle de confiance à 95% avec une p value < 0,0001 qui est statistiquement significatif mais étant < 0,1 L donc cliniquement non significatif.

2) Les études sont des études de phase III, en double aveugle olodarérol versus tiotropium. Le but est de rechercher s'il y a une meilleure efficacité que chez les anciens produits sur le marché. On réalise ces études sur des patients de plus de 40 ans souffrant de BPCO modérée à très sévère. Les critères principaux sont la variation du VEMS pré dose et la variation du VEMS post dose après 24 semaines de traitement.

Les résultats sont :

La VEMS post dose après 24 semaines est :

Population (n = 2071)		Tiotropium vs placebo (n = 1033)	Olodatérol vs placebo (n = 1038)
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	Moyenne	200	193
	Différence	7	
	p value	< 0,001	

La conclusion des résultats est :

Les études ont montré l'efficacité de l'olodatérol dans le traitement symptomatique de la BPCO au niveau de la dyspnée. Donc olodatérol possède une efficacité réelle dans le traitement de la BPCO modérée à sévère. Il est indiqué surtout chez le patient avec une dyspnée permanente non soulagée ou insuffisamment soulagée par un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Par contre, il fut démontré que l'olodatérol n'apporte pas de résultat supérieur face aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action dans le traitement continu de la BPCO.

En conclusion selon l'avis de la commission de transparence, cette spécialité a une ASMR nulle face aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action. Mais son efficacité a été

démontrée dans la prise en charge de la BPCO avec une augmentation de la VEMS, de la qualité de vie et une diminution de la dyspnée.

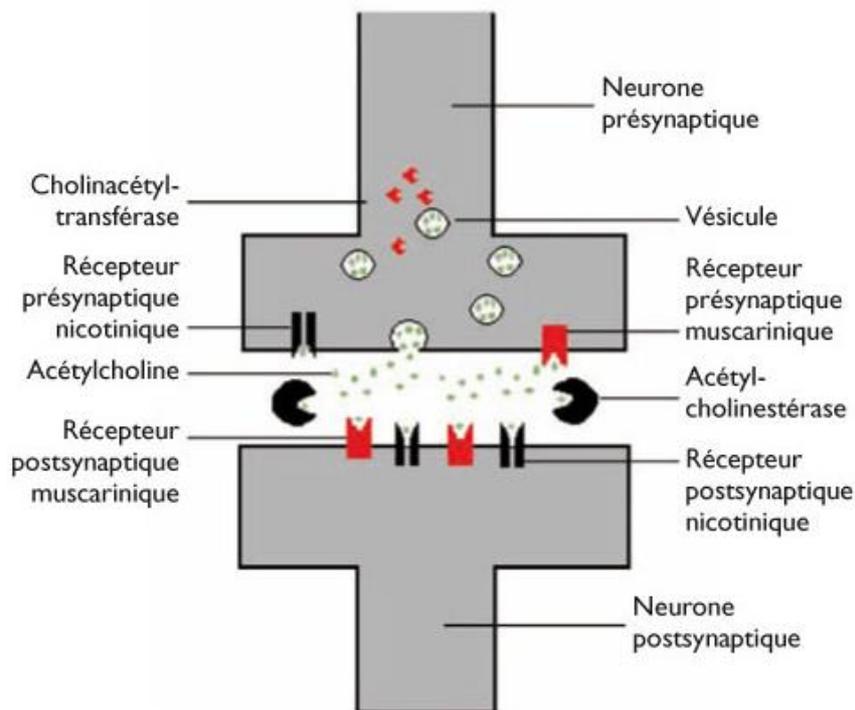
Pour la voie orale il existe toujours deux molécules sur le marché avec le bambutérol en une prise par jour et la terbutaline en deux prises par jour. Dû à la moins bonne tolérance comparée au forme inhalée, on réserve la voie orale pour les personnes qui ne peuvent utiliser la voie inhalée. La voie orale a un passage systémique qui active les autres récepteurs béta 2 du corps, ce qui cause plus d'effets indésirables.

Les molécules actuellement utilisées en France sont :

- La terbutaline sous forme libération prolongée : Bricanyl LP®
- Le bambutérol : Oxéol®

b) Les anticholinergiques

Comme les agonistes béta 2, les anticholinergiques ont un effet sur le muscle lisse des bronches. Mais ils agissent par un autre mode d'action en inhibant les récepteurs muscariniques M2 pré synaptiques. L'inhibition de ces récepteurs empêche l'activation des récepteurs muscariniques M3 post synaptiques, qui eux entraînent comme effet physiologique une broncho constriction et une hypersécrétion bronchique.



Schémas de la cascade activation synaptique

Extrait de : revmed

L'autre point commun avec les agonistes béta 2 c'est qu'on retrouve des anticholinergiques de courte et longue durée d'action.

Pour l'anticholinergique de courte durée d'action actuellement utilisé en France est :

- Le bromure d'ipratropium : Atrovent®

Il agit en quelques minutes et a une durée de 4 à 6 heures. La posologie est d'une à deux bouffées en cas de crise. Si c'est le traitement d'une bronchite on passe à une à deux bouffées, trois à quatre fois par jour. Mais on préférera dans ce cas passer aux molécules à longue durée d'action. Tout cela sans dépasser 16 bouffées par jour.

Les anticholinergiques de longue durée d'action actuellement utilisés en France sont :

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

Ils ont tous les trois une très longue durée d'action (environ 24 heures) et ont donc une posologie d'une inhalation par jour.

Les effets secondaires des anticholinergiques sont une sécheresse buccale, la constipation, la rétention urinaire et la mydriase. Il faut donc fortement conseiller au patient de bien s'hydrater et d'avoir une bonne hygiène buccale.

Il faut prendre en compte aussi si le patient souffre d'autres pathologies comme un glaucome à angle fermé ou une hypertrophie de la prostate.

Puis, il faut en plus considérer quel traitement prend le patient car il peut y avoir des interactions médicamenteuses avec certains antiparkinsoniens, des neuroleptiques comme la chlorpromazine ou encore certains antidépresseurs imipraminiques comme l'amitriptiline.

Il n'est vraiment pas recommandé d'ajouter deux anticholinergiques car il y a un risque accru d'effets indésirables.

Nouvelle spécialité mise sur le marché en 2016 : INCRUSE ELLIPTA® 55µg (uméclidinium)
par le laboratoire GLAXOSMITHKLINE (GSK)



INCRUSE ELLIPTA®

Extrait de : <https://gskpro.com/en-ie/products/incruse/>

Incruse Ellipta® est un nouveau médicament à base d'uméclidinium un anticholinergique de longue durée d'action. La forme utilisée est une poudre pour inhalation.

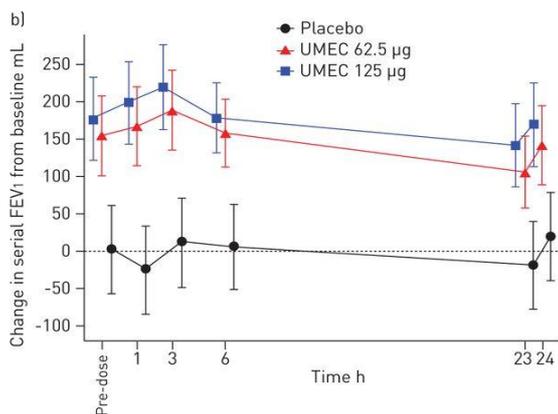
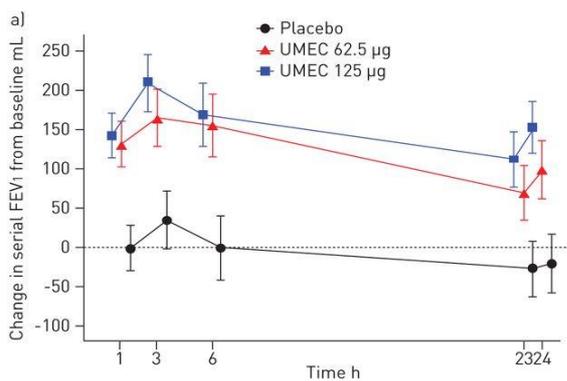
La posologie recommandée est une dose de 55 µg tous les jours à la même heure. L'inhalateur possède un compteur pour permettre au patient de suivre le nombre de doses consommées et de savoir quand le dispositif sera épuisé. Un colori rouge apparait lorsque le compteur arrive à moins de 10 doses. Le deuxième mécanisme pour améliorer l'observance du patient est un son de « clic » qui indique la prise de la dose complète. Il y a aussi un goût de lactose qui peut être perçu par le patient lors de l'inhalation. De plus ce dispositif ne requière pas de coordination main poumon qui aide au confort des patients, surtout les personnes âgées.

Les deux études principales qui furent réalisées sur des patients souffrant de BPCO sont :

1) L'étude de phase III randomisée en double aveugle face à un placebo. Qui a pour but de juger l'efficacité et la tolérance face à umeclidinum du patient. Le critère principal est la variation de la VEMS sur 12 semaines.

La VEMS avant la prise de la dose d'umeclidinum :

Population		Placebo	Umeclidinium
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	Moyenne	-7	120
	Différence	+127	
	p value	< 0.001 pour IC=95%	



Amélioration VEMS post prise umeclidinum versus placebo

Extrait : European Respiratory Journal 2014 43: 72-81

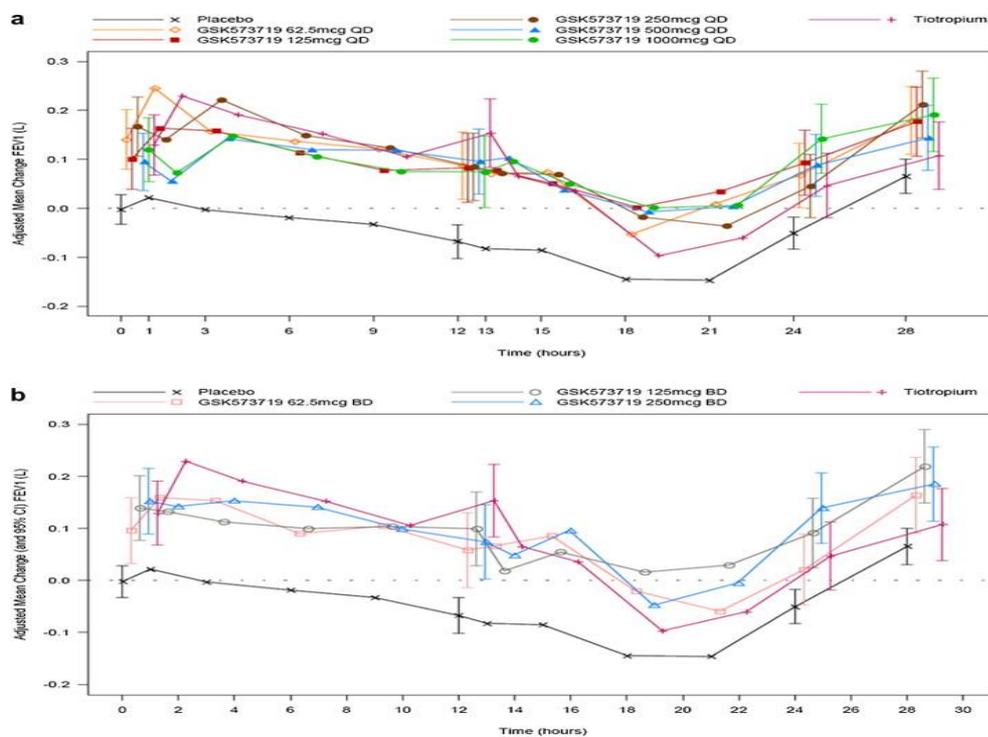
L'uméclidinium améliore donc la VEMS chez les sujets souffrant de BPCO.

Pour estimer l'ASMR de l'uméclidinium deux autres études furent réalisées :

1) Une étude qui consiste à comparer l'uméclidinium 55 µg au tiotropium 18 µg dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle. C'est un test de non-infériorité et de supériorité face aux molécules déjà sur le marché. L'étude est réalisée chez des patients de plus de 40 ans souffrant de BPCO, sur une durée de 12 semaines. Le critère principal est la variation de VEMS pré-dose.

Les résultats sont :

Population		Tiotropium versus placebo n = 416	Umeclidinium versus placebo n = 392
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	Moyenne	95	154
	Différence	+ 59	
	p value	< 0,001 pour IC = 95%	



Amélioration VEMS post prise umeclidinium ou tiotropium versus placebo

Extrait : Elsevier Respiratory Medicine July 2012

La différence de VEMS pré-dose à 12 semaines est de 59 mL qui est supérieure au seuil minimum 50 mL pour la non-infériorité fixée de façon théorique. On peut donc conclure que l'uméclidinium est non inférieur au tiotropium. Par contre, malgré que la supériorité de l'uméclidinium soit démontrée statistiquement, les valeurs sont trop faibles pour conclure de façon clinique.

La conclusion de la commission de transparence est :

L'efficacité de l'uméclidinium est prouvée par les études versus placebo. Donc il y a un service médical rendu. La non-infériorité de l'uméclidinium versus tiotropium est démontrée par les études de non-infériorité. Mais la supériorité de l'umeclidinium n'est pas cliniquement significative et il y a donc l'absence d'une amélioration au service médical rendu. Incruse Ellipta® a un SMR important et est inscrit sur la liste de spécialités remboursables en tant que bronchodilatateur dans la BPCO.

c) Les associations d'agoniste bêta 2 et d'anticholinergique

Les anticholinergiques comme les agonistes bêta 2 sont des bronchodilatateurs qui agissent sur le muscle lisse. Mais ils ont un mécanisme différent et passe par des récepteurs et cascades enzymatiques différentes. Cela permet donc de les associer pour avoir un effet supérieur à une molécule seule, et éviter de surdoser une seule molécule. L'autre avantage est que la prise d'un seul médicament par jour diminue les contraintes journalières pour le patient, ce qui améliore l'observance. Ils sont prescrits en seconde intention pour les personnes ayant développé une résistance à leur traitement précédent, une réponse insuffisante aux monothérapies ou si les exacerbations persistent malgré une monothérapie.

Les associations de bronchodilatateurs de courte durée d'action actuellement utilisées en France sont :

- fénotérol et ipratropium : Bronchodual®, c'est une association d'un agoniste bêta 2 et un anticholinergique de courte durée d'action.

La posologie de cette association est dans la BPCO une à deux bouffées 2 à 4 fois par jour si besoin, sans dépasser 16 bouffées par jour.

Les associations d'agoniste béta 2 et anticholinergique de longue durée d'action actuellement utilisées en France sont :

-Indacatérol et glycopyrronium : Ultibro Breezhaler®, cette association est utilisée uniquement chez les patients ayant une BPCO modérée à très sévère dont les symptômes ont pu être contrôlés par l'indacatérol et glycopyrronium séparément.

-vilantérol et uméclidinium : Anoro Ellipta®

-olodatérol et tiotropium : Spiolto Respimat®

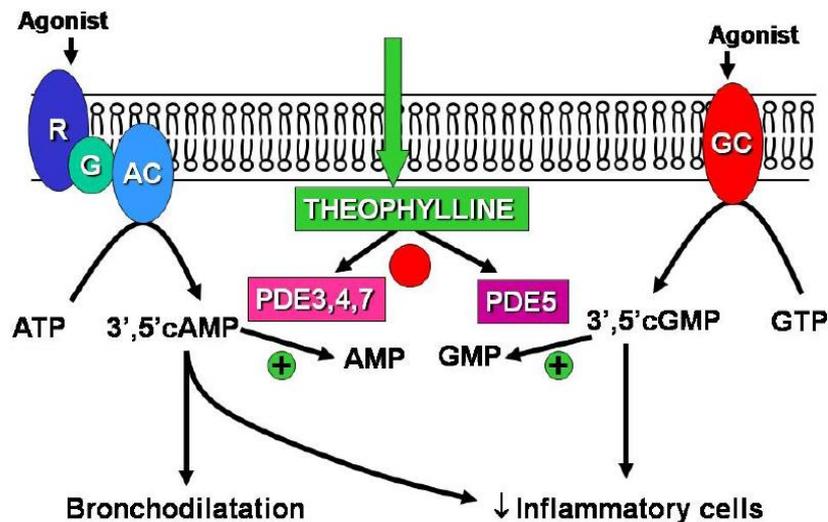
Leurs posologies sont une inhalation par jour et ils possèdent les mêmes contre-indications et effets secondaires que cités précédemment pour les molécules seules.

d) La théophylline

La théophylline est un ancien médicament qui est de moins en moins utilisé en pratique car sa marge thérapeutique est étroite, le risque de surdosage avec un produit qui possède des effets indésirables pouvant être très dangereux : convulsion, trouble du rythme cardiaque, hyperthermie, nausée et vomissement.

Il y a aussi une contre-indication avec le millepertuis qui est un inducteur enzymatique et va diminuer la concentration sanguine en théophylline. L'érythromycine est déconseillée car elle augmente la concentration sanguine en théophylline.

La molécule est une base xanthique, son rôle est d'inhiber les phosphodiésterases mais il n'est pas sélectif. Les phosphodiésterases dégradent l'AMP cyclique, qui possède un effet bronchodilatateur. L'accumulation de l'AMP cyclique a aussi un effet anti inflammatoire en inhibant la dégranulation des mastocytes.



Key: R = receptor, Gs = stimulatory G-protein, AC = adenylyl cyclase, GC = guanylyl cyclase, PDE = phosphodiesterase, cAMP = cyclic adenosine monophosphate, ATP = adenosine triphosphate, cGMP = cyclic guanosine monophosphate, GTP = guanosine triphosphate.

Schémas inhibition phosphodiestérases par la théophylline

Extrait de : <https://www.mdpi.com>, Theophylline de Peter J. Barnes

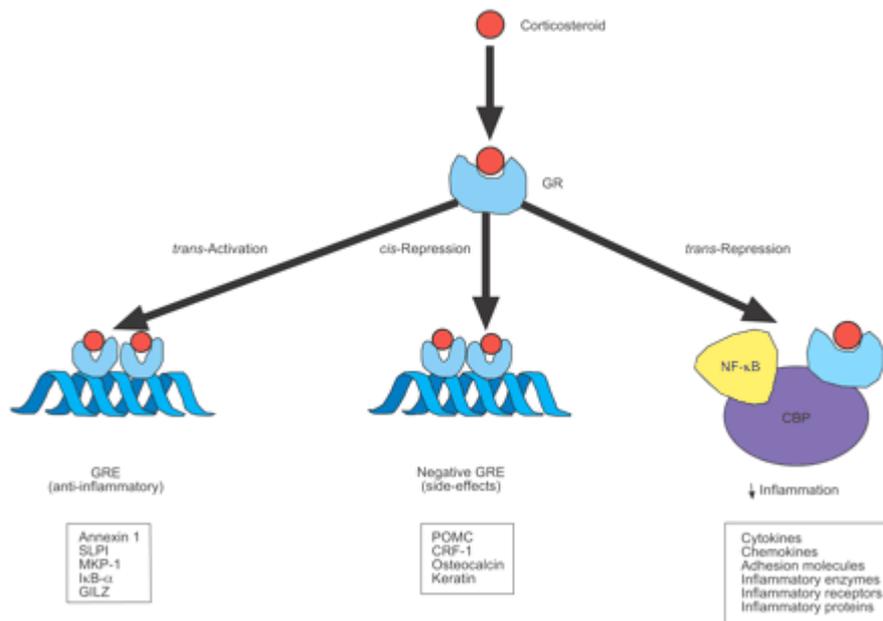
La théophylline garde une indication en cas d'un épuisement des autres possibilités thérapeutiques, une réponse insuffisante ou des difficultés à manipuler les dispositifs d'inhalation.

Les spécialités contenant de la théophylline utilisées en France sont : Dilatrane®, Euphylline®, Tedralan®, Theostat®, Xanthium®

17) LES CORTICOSTEROÏDES ET ASSOCIATIONS

A la différence de l'asthme, les corticoïdes ne sont jamais un traitement en mono thérapie dans la BPCO. Uniquement les associations avec un agoniste bêta 2 ont une AMM pour la BPCO. Ils sont aussi utilisés à des stades avancés de la maladie 3 et 4. Ce sont les patients avec des exacerbations répétées.

L'action des corticoïdes est sur la transcription des gènes anti-inflammatoires avec une modulation positive et pour les gènes pro-inflammatoires une modulation négative. Cela est fait par l'inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoire : NfκB et AP-1. Cela empêche la production des protéines de l'inflammation : TNF-alpha, interféron gamma, IL-1, IL-6, IL-8. On a aussi une inhibition de la synthèse des lipides membranaires pro-inflammatoires comme les prostaglandines et leucotriènes.



Schémas action des corticostéroïdes

Extrait de : <https://erj.ersjournals.com>

Les effets indésirables classiques des formes inhalées sont : la candidose oropharyngée, infection respiratoire, au long terme l'ostéoporose et l'insuffisance surrénalienne.

L'effet anti inflammatoire est limité et n'impacte que très peu la VEMS à la différence de l'asthme. Mais les corticoïdes inhalés ont un effet bénéfique sur la fréquence des exacerbations. Pour cette raison ils ne sont prescrits qu'en seconde intention.

Les corticoïdes en double association, utilisés pour la BPCO et utilisés en France sont :

- Budésonide et formotérol : Symbicort Turbuhaler®, Symbicort Rapihaler®, Duoresp Spiromax®
- Béclométasone et formotérol : Formodual®, Innovair®, Innovair Nexthaler®
- Fluticasone et salmétérol : Sérétide diskus®
- Fluticasone et vilantérol : Relvar Ellipta®, Revinty Ellipta®

Les corticoïdes en triple association utilisés pour le traitement de la BPCO en France :

- Fluticasone (FF), uméclidinium (UMEC) et vilantérol (VI): Trelegy Ellipta®, Elebrato Ellipta®
- Béclométasone, formotérol et glycopyrronium: Trimbow®

Nouvelles associations de budésonide + formotérol misent sur le marché en France :

- En 2015 le DUORESP SPIROMAX® 160/4.5µg et 320/9µg par le laboratoire

Téva Santé



160mcg/4.5mcg

DUORESP SPIROMAX®

Extrait de : <https://duorespspiromax.ie/hcp>

- En 2016 le SYMBICORT RAPIHALER® 160/4.5 du laboratoire Astra Zeneca



SYMBICORT RAPIHALER®

Extrait de : <https://www.symbicorttouchpoints.com>

Duoresp spiromax et Symbicort rapihaler® sont des médicaments contenant un glucocorticoïde : le budésonide, qui joue le rôle d'anti inflammatoire. Un agoniste β_2 de longue durée d'action : le formotérol, comme bronchodilatateur.

Le délai d'action est de 1 à 3 minutes avec une durée d'action de 12 heures. Qui permet d'avoir une posologie de 1 dose matin et 1 dose soir.

Le spiromax® est un inhalateur par aspiration. Les principes actifs sont captés par voie aérienne. Il possède aussi un compteur de dose. Le spiromax existe en 2 dosages qui n'ont pas d'ASMR par rapport au Symbicort Turbuhaler® selon la commission de transparence et possède un SMR modéré. Le taux de remboursement de la sécurité social est de 65%.

Le symbicort rapihaler® est un inhalateur avec un flacon pressurisé. La coordination main poumon est utilisée lors de la prise du médicament, ce qui le rend un peu plus difficile à manipuler. L'ASMR est nul et le SMR est modéré dans le traitement de la BPCO sévère. Avec un taux de remboursement de 30%.

Nouvelle spécialité mise sur le marché en 2015 : RELVAR ELLIPTA®
Fluticasone + vilantérol du laboratoire GLAXOSMITHKLINE® (GSK)



RELVAR ELLIPTA®

Extrait de : <https://gskpro.com/en-gb/products>

Cette spécialité est une association de furoate de fluticasone, un corticoïde avec une action anti inflammatoire forte. Et le vilantérol, un agoniste β_2 de longue durée d'action comme bronchodilatateur. La durée d'action est de 24h, avec une posologie de 1 dose par jour à la même heure.

L'ASMR face aux autres associations corticoïdes/agonistes β_2 est nul et son SMR est modéré.

Nouvelle spécialité mise sur le marché en 2018 : TRELEGY
92/55/22 µg (furoate de fluticasone / bromure d'umeclidinium / vilanterol) poudre pour
inhalation du laboratoire GLAXOSMITHKLINE



TRELEGY®

Extrait de : <https://www.espaceinfirmier.fr>

Trelegy Ellipta® est un médicament en forme de poudre contenu en récipient unidose. Composée de fluticasone un corticostéroïde, l'umécldinium un anticholinergique de longue durée d'action et de vilantérol un bronchodilatateur agoniste β_2 .

L'indication est le traitement de fond de la BPCO modérée à sévère chez l'adulte où la bithérapie sous corticostéroïde et agoniste β_2 est insuffisante. La posologie est une dose par jour tous les jours. Le dispositif est un inhalateur avec un compteur de dose ayant 30 doses. Lorsqu'il reste moins de 10 doses, la moitié du compteur devient rouge pour alerter le patient. L'utilisation est simple car il y a un « clic » lors de l'armement du dispositif pour informer que la dose est chargée, et la coordination main poumon n'est pas nécessaire, ce qui facilite l'utilisation pour les patients.

L'étude principal effectuée pour la demande de mise sur le marché est l'étude FULFIL qui est une comparaison directe de la VEMS, entre une double association de budesonide/formoterol et le Trelegy Ellipta®. C'est l'étude pivot pour l'AMM, elle est internationale, randomisée en double aveugle et multicentrique.

Le critère de jugement principal est la VEMS, le secondaire est la qualité de vie grâce au questionnaire du « St George respiratory questionnaire » (SGRQ) et le taux d'exacerbation. Sur une population de 1810 patients, on a utilisé la méthode de Hochberg pour contrôler le risque alpha car l'étude est réalisée sur 2 co-critères majoritairement. Les critères de jugement secondaires ont été pris en compte que si les 2 co-critères principaux étaient significatifs. Les co-variables sont : le groupe de traitement, la statue tabagique, la localisation de l'étude.

Les résultats :

92% des patients ont poursuivi le traitement jusqu'au bout. Les deux groupes avaient des populations similaires avec une moyenne d'âge de 64.2 ans + ou – 8.6 ans. Avec 33% de patients souffrant de BPCO modérée, 54% de BPCO sévère et 13% de BPCO très sévère.

Population	Nombre de patient		
	Trelegly Ellipta®	Budésonide/formotérol	Total
Population avec intention de traiter (ITT)	911	899	1810
Population d'extension (EXT)	210	220	430

Dans la population ITT à 24 semaines, on observe une différence significative des moyennes ajustées, ce qui permet de conclure sur une amélioration de la qualité de vie et de la fonction respiratoire sous Trelegly Ellipta®.

Population ITT		Trelegly Ellipta®(n=911)	Budésonide/formotérol (n = 899)
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	N évaluer	836	781
	Moyenne	142	-29
	Différence	171	
	p value	< 0,001	
Qualité de vie			
Variation du SGRQ	N évaluer	846	791
	Moyenne	- 6,6	- 4,3
	Différence	- 2,2	
	P value	< 0,001	

Au niveau des exacerbations et autres symptômes de la BPCO chez les patients traités par FF/UMEC/VI, on a observé : une diminution significative des exacerbations modérées et sévères, et une diminution de la dyspnée.

		Population ITT	
		FF/UMEC/VI	BUD/FOR
Exacerbations			
Taux annuel moyen d'exacerbation	N	907	892
	Taux annuel	0,22	0,34
	Ratio/p value	0,65 et p = 0,002	
Dyspnée			
Score « transition dyspnea index » (TDI)	N	839	788
	Moyenne	2,29	1,72
	Différence / p value	0,57 et p = 0,001	
Répondeurs au score TDI	N	903	888
	%N	61%	51%
	Odd ratio/p value	1,61 et p=0,001	

Deux études complémentaires furent effectuées, l'étude IMPACT pour juger de la supériorité de la triple association par rapport aux doubles associations ayant les mêmes molécules : RELVAR ELLIPTA® (FF/VI) ou ANORO® (UMEC/VI)

Effectué en double aveugle, randomisé sur 52 semaines.

L'autre étude est celle de non-infériorité comparant de nouveau la triple association aux doubles associations ayant les mêmes molécules :

INCRUSE® (UMEC 55 µg) et RELVAR ELLIPTA® (FF 92 µg/VI 22 µg)

Ces deux études furent réalisées en même temps que la demande d'AMM et n'ont donc pas été prises en compte par l'EMA, mais restent complémentaires à l'étude pivot FULFIL.

Le résultat de l'étude IMPACT :

Population n = 10355		FF/UMEC/VI n = 4151	FF/VI n = 4134	UMEC/VI n = 2070
Fonction respiratoire				
Exacerbation sévères	Taux annuel	0,13	0,15	0,19
	Ratio		0,85	0,84
	Réduction risque d'épisode		14,8%	16%
	p value	< 0,001 pour IC = 95%		

Le critère de jugement principal était le nombre d'exacerbation aiguë par an. Cela a permis de conclure à une supériorité de l'association FF/UMEC/VI sur le critère principal. Les critères secondaires tels que la VEMS et la qualité de vie ont aussi montré la supériorité de la triple association FF/UMEC/VI.

Le résultat de l'étude de non-infériorité :

Population n = 870		FF/UMEC/VI n = 436	FF/VI+UMEC n = 434
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS en ml	Moyenne	107	81
	Différence	+ 26	
	p value	< 0,001 pour IC = 95%	

Le critère principal est celui de la variation du VEMS qui ne doit pas être inférieur à - 50 mL. La non-infériorité de FF/UMEC/VI face à FF/VI+UMEC fut démontrée par l'étude avec une variation de + 26 mL.

La Conclusion de l'EMA

Le service médical rendu (SMR) :

La commission a conclu que le service médicale rendu par le TRELEGY ELLIPTA® est faible dans le traitement quotidien de la BPCO sévère chez les patients ayant une réponse insuffisante aux bithérapies de corticostéroïde inhalé et un agoniste bêta-2.

Par contre, dans la BPCO modérée le SMR est jugé insuffisant.

Un avis favorable à l'inscription de TRELEGY ELLIPTA® sur la liste des médicaments remboursés par la sécurité sociale avec une indication dans le traitement de la BPCO sévère insuffisamment contrôlée par une bithérapie.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) :

Le TRELEGY ELLIPTA® n'apporte pas d'amélioration significative au traitement de la BPCO selon la commission de transparence, face à une association de FF/VI et de UMEC en prises séparées.

Le taux de remboursement fixé est de 30%.

Nouvelle spécialité mise sur le marché en 2018 : TRIMBOW®

87/5/9 µg (dipropionate de béclo mé tasone / fumarate formotérol dihydraté / bromure de glycopyrronium) solution pour inhalation du laboratoire CHIESI®



TRIMBOW®

Extrait de : <https://splf.fr/project/trimbow/>

TRIMBOW® est un médicament sous forme d'une solution contenue dans un récipient pressurisé. Composé d'un corticoïde le béclo mé tasone, un agoniste bêta2 de longue durée d'action, le formotérol, et d'un anticholinergique : le glycopyrronium.

L'indication est le traitement continu chez l'adulte de la BPCO modérée et sévère qui n'est pas traitée de façon satisfaisante par une association d'un corticoïde inhalé et d'un agoniste bêta2 de longue durée d'action.

La posologie est de deux doses matin et deux doses soir par jour.

Le dispositif est un flacon pressurisé contenant 120 doses. Il contient un compteur de dose.

Ce système requiert une coordination main/poumon du patient.

Si le patient à des difficultés d'utilisation, il est possible d'utiliser une chambre d'inhalation.

Les études effectuées pour l'autorisation de mise sur le marché sont : l'étude TRILOGY, l'étude TRINITY et l'étude TRISTAR.

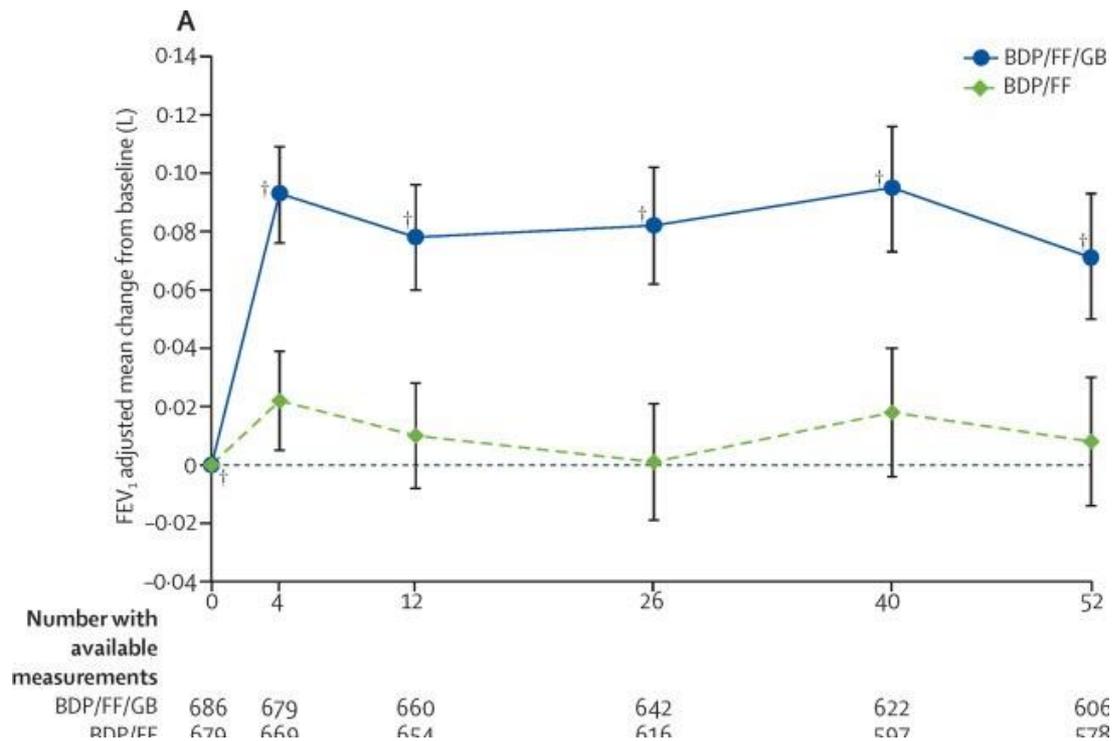
TRILOGY est une étude de phase III randomisée en double aveugle, internationale, et multicentrique. C'est une étude de supériorité de l'association bléclométasone(DPB)/formotérol(FF)/glycopyrronium(BG) face à une association de béclométasone/formotérol sur la fonction respiratoire et la dyspnée.

Les critères principaux pour l'analyse sont : la variation du VEMS matinal, variation du VEMS post dose (2 heures après), le score TDI pour la sévérité de la dyspnée.

On prend une population de 1368 patients avec des caractéristiques comparables qu'on va suivre sur 26 semaines.

Les résultats :

Population n = 1368		DPB/FF/BG n = 686	DPB/FF n = 679
Variation du VEMS pré prise en ml	Moyenne	82	1
	Différence	+81	
	p value	< 0,001 pour IC = 95%	
Variation du VEMS post prise en ml	Moyenne	261	145
	Différence	+ 117	
	p value	< 0,001 pour IC = 95%	



Différence de VEMS trithérapie contre bithérapie

Extrait de : The Lancet Volume 388, Issue 10048, 3–9 September 2016, Pages 963-973

- La différence de la moyenne ajustée de la variation du VEMS matinal pré-dose est statistiquement significative.
- La différence de la moyenne ajustée de la variation du VEMS post-dose est statistiquement significative.
- La différence de moyenne ajustée du score TDI (sévérité dyspnée) n'est pas significative. Sur un intervalle de confiance à 95% la p value est non significative.

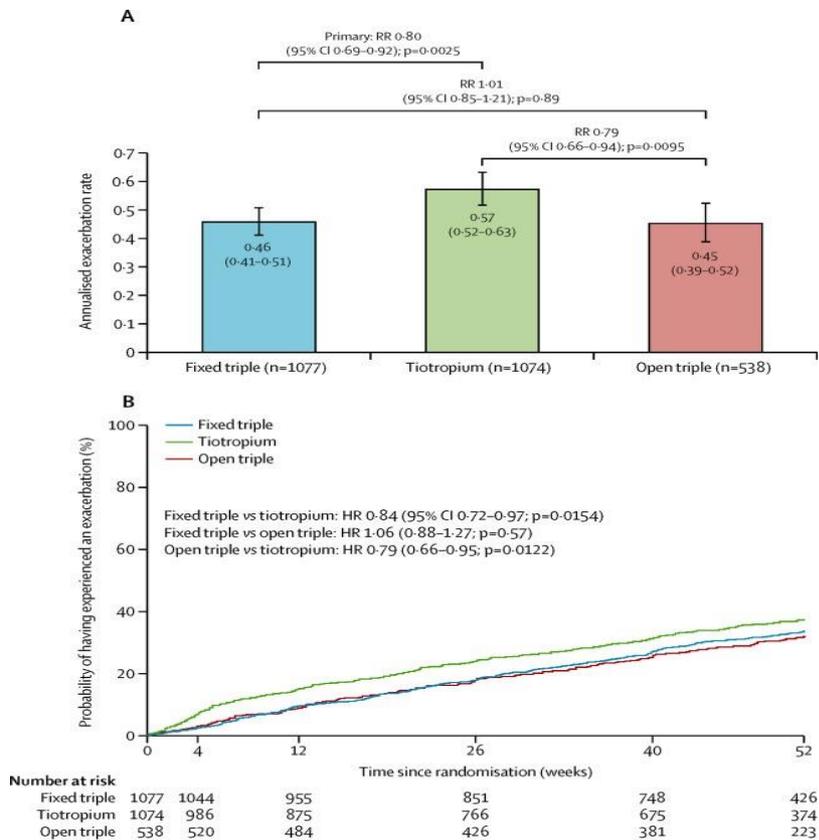
TRINITY est une étude de phase III randomisée en double aveugle, avec double placebo. C'est une étude de supériorité du DPB/FF/BG contre tiotropium sur le nombre exacerbation sur 52 semaines.

Les critères principaux sont : le taux d'exacerbation sur 52 semaines et la variation de la VEMS pré-dose matinale.

On prend une population de 2691 patients, avec des caractéristiques comparables, qui sont répartis sur trois groupes : DPB/FF/BG, tiotropium, DPB/FF+tiotropium.

Les résultats :

- Le taux ajusté d'exacerbations modérées et sévères est significativement inférieur chez le groupe DPB/FF/BG comparé au groupe tiotropium. Cela démontre la supériorité du TRIMBOW® face au tiotropium.



Comparatif nombre exacerbations par an

Extrait de : *The Lancet* Volume 389, Issue 10082, 13–19 May 2017

- La différence des moyennes ajustées de la VEMS du groupe DPB/FF/BG est significativement supérieure à celui du groupe tiotropium.
- Pour le critère secondaire de la qualité de vie, le TRIMBOW apporte une amélioration significative face au tiotropium.

TRISTAR est l'étude sur la qualité de vie principalement. C'est une étude de phase III randomisée sur deux groupes parallèles. Son but est de montrer la non-infériorité de l'association DPB/FF/BG face à l'association fluticasone/vilantérol + tiotropium. Le questionnaire utilisé pour déterminer la qualité de vie est le Saint-George questionnaire.

Les résultats :

Sur un intervalle de confiance à 95%, la non-infériorité du critère qualité de vie dans le groupe DPB/FF/BG a été démontré par rapport à la triple association fluticasone/vilantérol+tiotropium. Cette étude a aussi permis de noter quelques effets indésirables courant comme : la candidose buccale et la sécheresse buccale.

Conclusion de la commission de transparence :

Le SMR : TRIMBOW a démontré une supériorité face à une double association d'agoniste béta 2 et un corticostéroïde inhalé au niveau de la VEMS, dans la diminution de la fréquence des exacerbations et le maintien de la qualité de vie. Mais ces améliorations étant modérées, le rapport bénéfice/risque reste donc modérée. Pour cela le TRIMBOW n'a pas d'indication dans le traitement de la BPCO modérée. Donc en vue des traitements actuellement disponibles le TRIMBOW n'aura probablement pas d'impact sur la santé publique.

DCI	Spécialité	Laboratoire	Modalités de prise	Posologie
Olodaterol	Striverdi Respimat ®	Boehringer ingelheim	-Indicateur de doses -prise déclenchée par l'inspiration	- 1 prise par jour
Glycopyrronium	Seebri breezhaler ®	Novartis	- Prise déclenchée par l'inspiration	- 1 dose par jour
Uméclidinium	Incruse ellipta ®	GSK	-Indicateur de dose -prise déclenchée par l'inspiration	- 1 inhalation 1 fois par jour

Indacatérol + glycopyrronium	Ultibro breezhaler®	Novartis	- Prise déclenchée par l'inspiration	- 1 inhalation par jour
Vilantérol + uméclidinium	Anoro ellipta®	GSK	- Indicateur de doses - Prise déclenchée par l'inspiration	- 1 inhalation par jour
Olodatérol + Tiotropium	Spiolto Respimat®	Boehringer ingelheim	- Indicateur de doses - prise déclenchée par l'inspiration	- 2 bouffées en 1 prise par jour
Budésonide + Formotérol	Duosp spiromax®	Téva santé	- indicateur de doses - prise déclenchée par l'inspiration	- 1 à 2 doses par jour
Budésonide + Formotérol	Symbicort rapihaler®	AstraZeneca	- coordination main-poumons nécessaire	- 2 inhalation 2 fois par jour
Fluticasone + vilantérol	Relvar ellipta®	GSK	- indicateur de doses - prise déclenchée par l'inspiration	- 1 fois par jour
Fluticasone + umeclidinium + vilanterol	Trelegy®	GSK	- indicateur de doses	- 1 dose par jour
béclométasone + formotérol + glycopyrronium	Trimbow®	CHIESI	- coordination main poumon nécessaire	- 2 doses matin et soir

Tableau de synthèse des nouvelles spécialités

18) OXYGENOTHERAPIE

Dans les formes avancées de la BPCO c'est l'insuffisance respiratoire qui est le problème principal. Elle va causer une hypoxémie qu'on va gérer à terme avec des moyens plus lourds, des moyens mécaniques. L'assurance maladie prend en charge, selon les différentes recommandations spécifiques, ces traitements coûteux.

L'oxygénothérapie est l'un des traitements de l'insuffisance respiratoire. Elle est donc utilisée aussi dans le traitement de la BPCO. Plus de 90000 patients sont sous oxygénothérapie de longue durée. Elle est mise en place quand la PaO₂ est inférieure ou égale à 55mmHg, sur deux mesures de gaz du sang artériel, pris avec deux semaines d'écart.

L'oxygénothérapie de long durée (OLD) peut être prescrite à des PaO₂ plus élevées, entre 55 et 60 mmHg, pour des patients ayant des facteurs de gravité tel que : l'insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, une polyglobulie ou désaturation artérielle.

L'oxygénothérapie est un traitement lourd, elle doit être administrée durant au moins 15 heures par jour. La durée peut aller jusqu'à près de 24 heures pour les formes les plus sévères d'insuffisance respiratoire. Rarement, l'oxygénothérapie est utilisée de façon situationnelle comme pour les efforts physiques ou pendant que le patient dort.

a) Les sources d'oxygènes

- **Oxygène en bouteille**



Trois tailles de bouteille d'oxygènes

Le plus connu et le plus répandu est l'oxygène en bouteille. Les bouteilles sont de tailles variables selon la concentration et la durée souhaitée, mais aussi, si elle sera utilisée à la maison ou durant les déplacements. C'est de l'oxygène comprimé dans une bombonne d'acier, avec une concentration de 100% en oxygène à une pression de 200 bars. En général, les bouteilles sont de 0,4 mètres cube pour l'ambulatoire, 1 mètre cube pour l'utilisation générale et 3 mètres cube pour le stockage.

De nos jours il existe des extracteurs couplés à des compresseurs pour remplir des bouteilles à domicile.

- **L'oxygène liquide**



L'oxygène liquide est une source quasiment pure en oxygène comme les bouteilles avec une concentration de plus de 99% en oxygène. L'oxygène est stocké à -183°C sous forme liquide chez le patient. Sous cette forme on peut stocker de grandes quantités à domicile et le coupler à de plus petits réservoirs pour les déplacements.

- **Concentrateur ou extracteur d'oxygène**

Les extracteurs sont des filtres à tamis moléculaires, qui vont laisser passer uniquement l'oxygène. Puis le concentrateur va accumuler l'oxygène. On va atteindre des concentrations de plus de 95%. Ce sont des appareils électriques qui sont de préférence pour des patients avec peu de mobilité, ils pèsent une vingtaine de kilos et possèdent des roulettes pour les déplacer dans le domicile.

b) Dispositif d'administration

Selon les nécessités du patient, on peut utiliser différents moyens d'administrations pour l'oxygène.

- **Les lunettes nasales à oxygène**



Elles sont utilisées à domicile régulièrement pour un débit moyen. Ce dispositif est constitué d'un tube et d'une extrémité composée de deux petits embouts que l'on place dans le nez. L'autre extrémité est reliée au système d'approvisionnement en oxygène. C'est un dispositif peu invasif et très bien toléré.

- **Masque à moyenne concentration en oxygène**



C'est un masque simple qui couvre le nez et la bouche, il y a des ouvertures latérales pour évacuer l'air expiré. Il est utilisé chez les patients ayant une irritation nasale ou une épistaxis. L'inconvénient de ce masque est qu'il entrave la communication, l'alimentation et peut être inconfortable.

- **Masque à haute concentration en oxygène**

Ce type de masque est équipé d'un réservoir souple et de 2 orifices munis de valves. Le but de ces valves est que le patient inhale uniquement le gaz de la source et ne réinhale que l'air du réservoir. Il est utilisé dans les IR sévères pour atteindre un débit jusqu'à 15 L/min.

- **Les sondes nasales**

C'est un petit tube introduit profondément dans la fosse nasale par un professionnel de santé. La sonde peut atteindre le pharynx si nécessaire. Ce dispositif est moyennement toléré car trouvé invasif par le patient.

- **Les cathéters trans-trachéaux**

Ce dispositif est un cathéter introduit dans la trachée et relié à une bouteille d'oxygène. Il nécessite une intervention chirurgicale pour être installé. Ce dispositif est utilisé uniquement dans des cas sévères d'insuffisance respiratoire qui requièrent une oxygénothérapie continue.

- **Autres dispositifs pour oxygénothérapie**

On va utiliser un oxymètre de pouls pour mesurer la saturation en oxygène. On peut aussi ajouter un humidificateur pour éviter la sécheresse des voies respiratoires.

- **Posologie et surveillance de l'oxygénothérapie**

L'OLD est prescrit pour avoir une durée d'au moins 15h par jour, en général 12h la nuit. De façon optimale on voudrait avoir une oxygénothérapie de 24 heures en continue, au quotidien pour avoir le meilleur résultat sur l'hypoxémie. On cherche à amener la PaO₂ à 60 mmHg pour avoir une oxygénation satisfaisante. Dans une BPCO on utilisera un débit de 1 à 3 L/min en général pour atteindre cet objectif.

On fera une surveillance régulière avec une mesure des gaz du sang. Un titrage en oxygène au repos et à l'effort, tous les 6 mois à 1 ans en même temps que le suivi de la BPCO.

- **Précautions d'emplois et effets indésirables**

Les effets indésirables courants sont les épistaxis, les migraines, des étourdissements, convulsions et toux. Ils apparaissent au début du traitement et en général disparaissent après quelques semaines quand le patient s'habitue.

L'assèchement des muqueuses et les dermatites peuvent apparaître, et sont dues au flux d'oxygène qui va irriter la peau et les muqueuses.

Il existe un petit risque de rétention de gaz carbonique, causant une dépression respiratoire, une hypercapnie et une acidose respiratoire.

Il faut aussi prendre certaine précaution lors de la manipulation de l'oxygène car il est très inflammable. Il est donc obligatoire de ne pas fumer près de la source d'oxygène, écarter

toutes les sources de chaleur ou d'étincelle. De plus il ne faut pas graisser l'appareil et garder tout aérosol à distance de la source d'oxygène.

Pour l'oxygène liquide il faut ajouter un risque de brûlure dû au froid, faire très attention au robinet, et vérifier régulièrement les fuites.

- **Ventilation à domicile assistée**

L'autre terme utilisé est la ventilation non invasive. La ventilation assistée consiste à utiliser un respirateur mécanique et connecter le respirateur au masque nasal. Ici on va substituer un appareil électrique au muscle respiratoire et assurer partiellement la fonction de pompe des muscles respiratoires pour améliorer l'hypoventilation alvéolaire. Dans la BPCO l'indication est principalement durant les exacerbations, son utilité dans l'accompagnement journalier hors épisode aiguë est discutable. On choisit d'instaurer la ventilation à l'hôpital durant une exacerbation, pour donner le temps au patient de comprendre le maniement et de s'habituer à l'appareil. On préfère utiliser la ventilation la nuit, et s'il est efficace, on doit observer une augmentation de la pression en O₂. Ce dispositif présente certains inconvénients, tout comme l'oxygénothérapie, car l'utilisation de masques peut causer des escarres et des effets indésirables dus à une supplémentation en oxygène.

19) TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX

a) Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire consiste en un ensemble de moyens multidisciplinaires et une approche globale. Le but est d'individualiser la prise en charge de l'insuffisance respiratoire. On comprend dans l'approche : la nutrition, l'éducation sur la pathologie, l'arrêt du tabac, l'entraînement à l'activité physique, kinésithérapie pour le drainage bronchique et une prise en charge psychologique.

Cette réhabilitation est prévue pour les patients ayant une dyspnée et des difficultés dans les exercices physiques malgré l'installation d'un traitement médicamenteux. Il peut aussi être proposé si le patient présente une diminution dans les activités sociales, ou des exacerbations récurrentes malgré un traitement pris assidûment.

En général on instaure la réhabilitation durant une hospitalisation, mais il peut aussi être fait en ambulatoire avec la coordination du médecin. Il faut prendre en considération l'état

financier, la motivation, et l'état général du patient. On va en général favoriser une réhabilitation respiratoire en ambulatoire car elle sera plus longue : 6 à 8 semaines avec 3 à 4 séances par semaines. La durée plus longue permet au patient d'avoir le temps d'assimiler cette formation et les concepts pour améliorer sa situation. Dans le cas de l'hospitalisation, la durée est plus courte de 2 à 3 semaines pour ne pas submerger le patient avec tous les éléments nouveaux, dans un milieu qui n'est pas familier pour lui.

Les différents professionnels de santé qui participent à la réhabilitation respiratoire sont :

- Un kinésithérapeute pour effectuer les désencombrements bronchiques et favoriser l'évacuation des sécrétions en excès.

Il intervient aussi dans le réentraînement à l'activité physique, pour dans un premier temps réhabiliter le patient à l'activité de tous les jours. Ensuite, pour augmenter la capacité à effectuer un effort et diminuer la dyspnée. On utilise pour cela des appareils comme une bicyclette statique, un tapis roulant ou un « stepper ». Il est nécessaire de réaliser au moins 12 séances à raison de 3 fois par semaine et d'une durée de plus de 30 minutes. On va rajouter avec cela des exercices légers pour remuscler et augmenter la force du patient.

- Un nutritionniste : comme expliqué dans la première partie, les patients sont souvent mal équilibrés entre leur apport calorique et leur dépense physique. Ils sont, soit en surpoids, soit en anorexie. Les deux situations ont un effet néfaste direct sur la maladie. Pour aider le patient, on va lui affecter un nutritionniste pour lui expliquer l'importance de repas adaptés à sa situation et des plats et combinaisons d'aliments spécifiquement choisis pour le cas du patient. En général on conseillera trois repas légers par jours avec deux collations, pour éviter des repas qui dureraient trop longtemps, et pourraient en devenir fatigant. On va éviter les aliments odorants et les fritures tout en essayant de rester dans des aliments dans la culture du patient pour une meilleure adhésion au projet. Si le patient a des difficultés à maintenir une alimentation suffisante, on peut proposer des compléments nutritionnels oraux.

- Un psychologue et/ou une assistante sociale : l'impact sur les habitudes de vie du patient sont souvent source de stress, anxiété voir même de dépression. Il est important de prendre en charge l'aspect psychologique du patient pour qu'il soit motivé à rester acteur de sa maladie et ne devienne pas une personne isolée.

- Un pharmacien : L'éducation thérapeutique est là pour informer le patient sur sa maladie et les compétences qu'il doit acquérir pour gérer sa maladie dans sa vie quotidienne. Par exemple l'utilisation des dispositifs d'inhalation, de l'oxygène, du sevrage tabagique, et de l'observance.

Il est rare que la réhabilitation respiratoire soit contre-indiquée. Cela peut arriver en cas de troubles psychiatriques ou cognitifs sévères, ou de pathologies associées qui sont instables et ne permettent pas une activité physique.

20) SEVRAGE TABAGIQUE

Le tabac est la cause principale du développement de la BPCO, il est donc logique et crucial de promouvoir l'arrêt du tabac à tous les stades de la maladie. La prise en charge du sevrage tabagique augmente les chances de l'arrêt du tabac, qui va par la suite diminuer la prévalence de la dyspnée et la fréquence des exacerbations. Il y a aussi un ralentissement de la diminution de la VEMS et de l'évolution de la maladie.

Le pharmacien d'officine possède ici un rôle clé dans la sensibilisation et le suivi du patient. L'accessibilité du pharmacien, et sa proximité, sont souvent des points importants pour inciter le patient à parler du problème, et permet d'avoir quelqu'un pour le guider dans le processus. Il y a trop de patients qui n'arrêtent pas le tabac, malgré un diagnostic établi de BPCO et malgré les conseils du médecin. Ce dernier n'a souvent pas le temps d'approfondir le sujet, et le patient n'est pas motivé à prendre un rendez-vous de nouveau pour voir son médecin à chaque fois où il sent le besoin de demander de l'aide ou de poser des questions en la matière. Le caractère fortement addictif du tabac vient de la nicotine. Le sevrage en nicotine demande un effort considérable et souvent plusieurs tentatives.

a) Evaluation de la prise en charge du patient

La prise en charge du sevrage tabagique suit un procédé déjà établi depuis longtemps, car le tabac est un problème de santé publique depuis de nombreuses années.

Etape 1 la préparation : Ici c'est prendre la décision ferme d'arrêter de fumer et de se motiver pour atteindre son but. A cette étape il faut donner au patient le plus d'arguments possibles pour qu'il soit convaincu de faire le bon choix. C'est à ce moment-là que le pharmacien peut jouer un rôle clé, en discutant avec le patient, et en lui citant les bénéfices généraux de l'arrêt du tabac, en dehors du bénéfice pour sa maladie.

Etape 2 le sevrage : Il faut choisir une stratégie pour l'arrêt. Ainsi on va établir le profil du patient en lui demandant son mode de consommation (tabac roulé, chicha cigarette), l'âge de début du tabagisme, le nombre de paquets consommés par jour multiplié par le nombre d'années de consommation, les lieux de consommation. Puis avec l'utilisation du questionnaire de Fagerstrom, qui va nous permettre de connaître le degré de dépendance.

(Questionnaire de Fagerstrom)

0 à 1 point, il n'y a pas de dépendance et donc pas de besoin de substitution nicotinique

2 à 3 points il y a une dépendance modérée

4 à 6 points il y a une dépendance forte à la nicotine



tabac-info-service.fr

Quand on sait, c'est plus facile d'arrêter

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

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	Dans les 5 premières minutes	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
À quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?	La première le matin	1
	N'importe quelle autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	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, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?	Oui	1
	Non	0
Total		

Questionnaire d'évaluation

Extrait de : https://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/Q1_Fagerstrom.pdf

Après avoir déterminé son profil, le médecin va choisir quel traitement nicotinique est le plus adapté. Il utilise comme approximation que 1 cigarette équivaut 1 mg de nicotine. Donc pour une consommation d'un paquet de 20 cigarettes par jour on prescrira un substitut nicotinique de 20 mg/jour. Il pourra associer différentes formes pour être le plus proche du mode de consommation du patient. Exemple : pour un patient qui fume régulièrement durant la journée, et qui n'est donc pas spécialement dépendant des « pics » de nicotine, il lui sera conseillé/préscrit des patchs cutanés. Autre exemple : pour un patient qui fume uniquement

lors de périodes de stress durant sa journée, on lui conseillera des gommes ou des pastilles. Il est aussi possible de faire un mélange des deux sans dépasser la dose journalière maximum établie.

Etape 3 le suivi du sevrage : un sevrage dit « réussi » est un sevrage d'au moins un an sans aucune consommation de tabac. Un suivi régulier est nécessaire pour éviter les rechutes. Il faut surveiller les signes de sevrage important et augmenter la posologie pour prévenir les récurrences. En cas d'une deuxième tentative de sevrage, des thérapies cognitivo-comportementales sont possibles, pour prévenir les situations connues et à haut risque de rechute. Le mode de vie, l'entourage, le stress et la prise de poids doivent être surveillés car ils sont des causes fréquentes de rechute.

Il ne faut pas dramatiser une rechute et au contraire rassurer le patient que c'est commun. Que la rechute est souvent une étape importante du sevrage pour apprendre des erreurs passées.

Ici le pharmacien doit jouer un rôle dans le suivi et l'encadrement autant que l'entourage du patient pour l'accompagner dans le sevrage. Pour les patient(e)s très dépendant(e)s, avec des co-addictions ou enceintes, le pharmacien peut aussi les orienter vers une consultation médicale spécialisée.

b) Le traitement médicamenteux du sevrage tabagique.

On dispose de nos jours de plusieurs médicaments pour aider dans le sevrage tabagique. En première intention : les substituts nicotiques, qui sont disponibles sur et sans ordonnance. En seconde intention : la varénicline (Champix®) et le bupropion (Zyban®), qui sont disponibles uniquement sur ordonnance, par rapport à leurs effets indésirables. Le pharmacien peut conseiller les substituts nicotiques, car ils ne sont pas sur ordonnance.

c) Les substituts nicotiques

Les substituts nicotiques sont un traitement de première intention dans le sevrage tabagique. A dose suffisante, ils permettent de diminuer significativement les symptômes liés au sevrage. Le traitement dure de 3 à 6 mois pour prévenir les rechutes. La durée est adaptée au patient, plus le nombre de cigarette par jour était élevé, plus la durée de traitement sera longue pour

donner le temps de graduellement diminuer la dose, sans avoir des symptômes dus au sevrage. Il y a peu de risque de dépendance pour les substituts nicotiques car il n'y a pas d'effet de « pic ». L'absence de l'effet de pic évite la stimulation forte de la zone de récompense qui est la cause du fort caractère addictif de la cigarette. Mais de la même façon les effets anxiolytiques, coupes faim et de plaisirs ne sont pas activés. Cela est dû à une absorption plus lente de la nicotine dans les substituts nicotiques.

La dose journalière de substituts nicotiques est fonction du nombre de cigarettes fumées par jour. Il est primordial d'avoir une dose journalière en nicotine proche de la consommation en cigarette du patient car les symptômes de sevrage sont liés à la dose de nicotine dans le corps. Comme indiquer auparavant une cigarette vaut 1 mg de nicotine de substitution. La dose est ajustée au fur et à mesure du processus pour un sevrage nicotinique aussi confortable que possible.

Les effets indésirables en cas de surdosage sont : palpitations, céphalées, vertiges, troubles digestifs insomnies. Et ceux en cas de sous-dosage sont : une envie de fumée impérative, nervosité, irritabilité, trouble de la concentration. Le surdosage, comme le sous-dosage, peuvent être des causes d'un échec de sevrage tabagique.

Il existe plusieurs formes galéniques de substituts nicotiques. Leur efficacité est proche, pour une posologie équivalente. Le choix de la forme est fait selon le profil du patient et ses préférences. Il y a de meilleur résultat avec une association de patch transdermique, pour une dose de nicotine de fond sur la journée, et des gommes ou pastille ou spray, pour une dose à la demande, sans dépasser la dose de nicotine journalière.

Les différents types de substituts nicotiques disponibles en pharmacie sont :

a) Les substituts oraux : La posologie de départ est étalée régulièrement sur 8 à 12 prises par jour pour éviter les symptômes du sevrage. Il faudra ensuite progressivement diminuer le nombre de prise de 2 à 4 par jour.

Les gommes à mâcher : Exemple Nicopass®, Nicorette®, etc.... Il existe de nombreuses marques et des génériques aussi de nos jours. Les dosages disponibles sont 2 mg et 4 mg en nicotine par gomme. Pour un fumeur avec une forte dépendance on optera pour une gomme

à 4 mg pour éviter de trop nombreuses prises par jour. Dans le cas des fumeurs peu dépendants, ou ayant un patch en association, on optera pour des gommes à 2 mg.



Les modalités de prise sont : mâcher la gomme jusqu'à ce que le goût devienne intense. Puis déplacer la gomme entre la joue et la gencive, attendre que le goût s'atténue et mâcher de nouveau. Il est important de ne pas avaler sa salive trop vite car il y a un risque de brûlure gastro œsophagien et de hoquet.



Les pastilles à sucer et les comprimés sublinguaux : exemple Nicotinell®, menthe - comprimés à sucer 1 mg. Comme leurs noms l'indiquent, ces pastilles sont à sucer durant environ 30 minutes et les comprimés sublinguales sont à placer sous la langue et attendre qu'ils fondent lentement. Aucune des deux formes ne doit être avalées ou croquées au risque d'un premier passage hépatique du comprimé et donc d'une diminution du dosage.

Il existe aussi des sprays buccaux. Avec 1 mg/pulvérisation buccale, ils ont une absorption plus rapide.

b) Les inhalateurs : exemple Nicorette Inhaleur® : C'est un substitut qui fait appel aux mimiques et gestes de la prise de cigarette, cela donne une occupation aux mains pour le patient. Ils sont constitués de cartouches imprégnées de nicotine. Ce dispositif donne le contrôle de la dose au patient qui, selon le nombre et l'intensité des inhalations, aura une dose différente.

Les modalités de prise sont : aspirer par l'embout buccal lentement, jusqu'à disparition des picotements dû à la nicotine. Comme les autres, il peut être utilisé avec les patches. Un inhalateur contient environ 200 à 300 doses et il est déconseillé de l'utiliser pendant plus de 12 mois. Un effet indésirable spécifique possible est une toux, en cas d'aspiration trop forte.

c) Les patches : exemple Nicopatch®, Nicotinell® patch, Nicorette® patch. C'est la forme la plus pratique pour les patients stables qui n'ont plus besoin de doses immédiates pour contrôler

les symptômes de manque. Les patchs délivrent une dose régulière de nicotine durant 24h, il faut environ 1 heure pour atteindre la dose indiquée.

Modalité d'utilisation : ils sont aussi faciles à utiliser que discret. Le patch est appliqué le matin sur une peau saine, sèche et glabre. Le patch sera enlevé soit le soir ou le lendemain selon sa durée d'action. Il est conseillé de l'utiliser pour un sevrage de 3 à 4 mois. La posologie sera diminuée tous les mois. Il peut être associé avec les formes citées ci-dessus.

Les substituts nicotiques sont disponibles sans ordonnance et peuvent être conseillés par le pharmacien. On peut aussi rediriger le patient vers un médecin, infirmier, chirurgien-dentiste, kinésithérapeute et sage-femme. S'il veut se faire rembourser, le patient doit suivre une consultation et avec délivrance d'une ordonnance pour un substitut nicotinique faisant partie de ceux remboursés par la sécurité sociale à hauteur de 65%, depuis le 1^{er} janvier 2019.

d) Médicament de seconde intention du sevrage tabagique

- **Le Bupropion : Zyban® LP 150 mg en comprimés**

Ce médicament est sous prescription médicale uniquement et il est prescrit qu'en seconde intention. Son mode d'action est par l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Il peut être utilisé chez les patients souffrant d'une BPCO. Le traitement dure environ 8 semaines et doit être commencé 1 à 2 semaine avant l'arrêt total du tabac.

La posologie est graduellement augmentée : 150 mg pendant les 6 premiers jours, puis 300 mg par jour divisés en 2 prises, séparées de 8 heures au minimum. Cela équivaut à une prise matin et soir. Chez les personnes âgées on restera à 150 mg par jour.

Les effets indésirables sont : sécheresse buccale, hypertension, troubles digestifs.

Il y a aussi certaines précautions d'emplois, il faut prévenir le patient qu'il doit être prudent au volant, ne pas écraser les comprimés car ce sont des formes à libération prolongée et interrompre le traitement en cas de convulsion.

- **La Varénicline : Champix® 1 mg et 0,5 mg en comprimé**



Extrait de : <https://www.stop-tabac.ch>

C'est un médicament uniquement sur ordonnance, prescrit en seconde intention du sevrage tabagique chez l'adulte. C'est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques alpha 4 et bêta 2. Il a une action qui va diminuer l'envie de fumer et l'apparition des symptômes de sevrage tabagique. Son caractère d'agoniste partiel diminue aussi l'effet de la nicotine. Tout comme le bupropion il faut commencer le traitement environ 2 semaines avant la date d'arrêt du tabac.

La posologie est augmentée de façon progressive. On commence avec 0,5 mg par jour pendant 3 jours, puis 1 mg par jour pendant 4 jours et enfin 2 mg par jour. C'est un traitement d'une durée de 12 semaines.

Les effets secondaires fréquents sont : Céphalées, vertiges, nausées et insomnies

Conseils associés : il faut être prudent lors de la conduite et arrêter le traitement en cas de signe de troubles comportementaux.

21) LA CHIRURGIE

L'option de la chirurgie est rarement utilisée. Il y a deux possibilités : la transplantation et la réduction pulmonaire. Elles peuvent être suggérées chez les patients de BPCO très avancée et avec un bon état de santé.

a) Réduction pulmonaire

La réduction du volume pulmonaire permet de diminuer la distension et de soulager la dyspnée.

Il y a deux méthodes :

- La chirurgie, où on résèque les zones emphysémateuses.
- L'endoscopie, où on va placer des spirales pour rétracter le poumon en s'enroulant autour du tissu, ou en installant des valves pour empêcher l'entrée d'air mais pas sa sortie.

b) Transplantation pulmonaire

Cette technique est rarement utilisée en France, avec une sélection très rigoureuse des patients. Ils doivent avoir une IRC menaçant la vie du patient à court terme, moins de 65 ans et aucune comorbidité. L'opération consiste à enlever un ou les deux poumons du patient et les remplacer par ceux d'une autre personne. Dû à la complexité de l'intervention, il faut une équipe spécialisée qui va choisir les patients les plus appropriés pour la transplantation sur la liste d'attente.

22) LA VACCINATION

a) Le vaccin anti pneumococcique

Avec l'accumulation des sécrétions dans les bronches chez les patients atteints de BPCO, il y a un risque accru d'infection pulmonaire. Il est donc recommandé de faire le vaccin anti pneumococcique tous les 5 ans. On utilise le Pneumovax® qui est un vaccin inactivé polysidique. Il possède 23 stéréotypes de polysides pneumococciques.

b) Le vaccin antigrippal

La vaccination antigrippale annuelle est indiquée chez les patients souffrant de troubles respiratoires importants tel que la BPCO. L'impact du vaccin est de moins 50% sur la mortalité par infection grippale chez les patients de plus de 65 ans. Elle réduit aussi le nombre d'hospitalisation.

23) CAS DE L'EXACERBATION DE LA BPCO

a) Généralité

Les exacerbations sont des crises provoquant une insuffisance respiratoire aiguë qui accélère l'évolution de la BPCO. C'est une situation grave durant une période courte qui est de plus en plus fréquente dans les BPCO sévères. Les hospitalisations des patients souffrant de BPCO sont le plus souvent dues aux exacerbations. Les exacerbations qui ne sont pas sévères peuvent être prises en charge en ambulatoire.

L'hospitalisation est faite s'il y a des signes de gravité tel que :

- Une aggravation rapide et significative des symptômes
- Patient de plus de 70ans
- Traitement initial inefficace
- BPCO de stade supérieur ou égale à 3
- Plusieurs facteurs de comorbidités

L'objectif immédiat du traitement de l'exacerbation est toujours le même : stabiliser les symptômes avec des bronchodilatateurs et du repos, jusqu'à amélioration. Si le patient est hypoxémique, on associe une oxygénothérapie. Les corticoïdes et les antibiotiques ne sont utilisés que si nécessaire.

ÉVALUATION INITIALE D'UN PATIENT BPCO AVEC EAS

Antécédents
Sévérité de la BPCO (état fonctionnel, nombre et fréquence des EAS ou hospitalisations)
Critères de sévérité clinique
Gaz du sang
Radiographie de thorax, ECG, ionogramme sanguin, NFS,
Biomarqueurs : troponine, CRP, PCT
ECBC si crachats purulents verdâtres ou jaunâtres

TRAITEMENT MÉDICAL INITIAL

Repos
Oxygénothérapie
Bronchodilatateurs (B₂+, atropiniques)
Corticoïdes
Antibiothérapie (si PCT ou CRP élevée)
Anticoagulants (HBPM « haut risque »)
Correction des troubles métaboliques

+ traitement spécifique d'un facteur déclenchant

RÉPONSE AU TRAITEMENT MÉDICAL INITIAL



Prise en charge exacerbation de la BPCO

Extrait de : <https://www.em-consulte.com/rmr/article/269292>

b) Médicament utilisé dans l'exacerbation

- **Les bronchodilatateurs**

On va favoriser les agonistes bêta 2, puis les anticholinergiques. En situation de crise aiguë les patients sont souvent incapables d'utiliser un aérosol. On va donc utiliser des appareils nébuliseurs dans un premier temps, jusqu'à l'amélioration des symptômes.

Dans les décompensations importantes il est recommandé d'associer un agoniste bêta 2 et un anticholinergique.

- **Les corticoïdes**

Les corticoïdes sont utilisés en seconde intention. Dans les cas sévères, on note une amélioration des symptômes et une diminution de la détresse respiratoire quand on associe une corticothérapie au bronchodilatateur.

La durée de la prescription est courte : de 5 à 10 jours avec une dose 0,5 mg/kg/j. Cela permet d'éviter les effets indésirables du type infection ou trouble métabolique.

- **Les antibiotiques**

L'antibiothérapie est utilisée selon le stade de gravité de la BPCO.

En cas de dyspnées d'effort et expectoration purulente on recommande les antibiotiques suivants : amoxicilline, céfuroxime, céfpodoxime, céfotiane, macrolide, pristinamycine ou télitromycine.

En cas de dyspnée de repos on recommande une antibiothérapie systématique par les antibiotiques suivant : Amoxicilline + Acide Clavulanique, céphalosporine de 3ème génération en injectable, céfotaxime, céftriaxone ou fluoroquinolone anti-pneumococcique

Les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées si le patient a pris une antibiothérapie à base de fluoroquinolone durant les 3 mois précédant.

La moxifloxacine et la télitromycine sont utilisées en dernière intention, quand aucun autre antibiotique ne peut être prescrit.

La durée de l'antibiothérapie est de 7 à 10 jours en général. La durée peut être plus courte pour certains antibiotiques comme la clarithromycine LP à 1 g/j pendant 5 jours ou encore la pristinamycine pendant 4 jours.

- **Anticoagulant en prophylaxie**

Le risque d'une complication thromboembolique est important lors de l'exacerbation. Pour cela, il est recommandé de prescrire une héparine de bas poids moléculaires, tel que l'énoxaparine, à dose élevée.

- **L'oxygénothérapie**

Chez les patients en hypoxémies, son efficacité est indéniable car il permet d'améliorer les échanges gazeux à tous les niveaux. Pour cela l'objectif est d'atteindre une PaO₂ de 60 mmHg ou une saturation en oxygène de 90%. Il faut surveiller que l'objectif est atteint par des mesures de gaz du sang artériel.

- **La ventilation non invasive**

La ventilation non invasive (VNI) est indiquée dans les épisodes d'exacerbation aiguë de la BPCO car le patient souffre d'une insuffisance respiratoire. Les contre-indications sont un trouble de la conscience, des vomissements, des troubles du rythme cardiaque, forte agitation ou l'administration de sédatif ou hypnotique.

La VNI va améliorer les échanges gazeux et la ventilation. Il y aura aussi une diminution de la durée d'hospitalisation et de la mortalité.

Le suivi des gaz du sang artériel est indispensable lors de la surveillance clinique.

La ventilation mécanique n'est indiquée que si on ne peut pas utiliser la VNI.

- **Diurétique**

Les diurétiques sont indiqués uniquement en cas d'une insuffisance cardiaque gauche. L'insuffisance cardiaque gauche peut être la cause de l'exacerbation ou y être associée. Il faut toutefois être prudent dans leur utilisation car ils provoquent un risque hypokaliémie et/ou d'alcalose métabolique qui sont délétères à la fonction respiratoire.

- **Apport nutritionnel**

Durant l'hospitalisation il est nécessaire d'avoir un support nutritionnel, car il est courant d'avoir une dénutrition chez les patients souffrant de BPCO. On va donc évaluer à l'admission du patient son état par des mesures différentes : IMC, pli cutané, albuminémie et protéine nutritionnelles.

24) AUTRES TRAITEMENTS

a) Roflumilast un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase

En 2010 une demande centralisée pour AMM fut déposée pour le roflumilast (Daxas®). Les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase sont déjà autorisés dans certains pays européens dans le traitement de la BPCO. Après deux études randomisées en double aveugle versus placebo sur des patients souffrant de BPCO sévère de plus de 12 mois avec exacerbations récurrentes. La différence d'augmentation de VEMS entre le groupe sous roflumilast et placebo n'est pas cliniquement pertinente malgré le fait qu'elle soit statistiquement significative. La différence de VEMS pré-bronchodilatateur est de 48 ml en moyenne, qui est inférieure au seuil clinique de 100 ml.

De même, au niveau du nombre d'exacerbations, le résultat correspond à une diminution statistiquement significative, mais cliniquement insuffisante pour être pertinente.

En conclusion le rapport bénéfice/risque n'est pas probant et, en vue du nombre d'alternatives, le remboursement de ce médicament n'a pas été retenu.

b) Traitement par endoscopie

Une étude internationale a commencé depuis le premier septembre 2019. La société NuVaira (USA) lance un nouveau traitement qui n'est pas médicamenteux pour un essai clinique. Le nom du traitement est AIRFLOW 3®.

La première phase sera de comparer un groupe recevant une dénervation pulmonaire par ondes radios associées à un traitement de BPCO classique, face à un groupe contrôle suivi uniquement par un traitement de BPCO classique.

Ce nouveau traitement consiste à insérer une sonde par endoscopie et à détruire, par thermolyse, 50% des nerfs qui contrôlent la contraction anormale des bronches durant la BPCO.

Les résultats attendus sont une diminution de l'essoufflement et des exacerbations.

c) Les triples thérapies dans la BPCO

Depuis 2017 les recommandations de GOLD préconisent une triple thérapie à base d'agoniste bêta 2, anticholinergique et corticoïde inhalé chez les patients classés GOLD 3 et 4 instables sur bithérapie. Le but est de diminuer les exacerbations et leurs récurrences. L'étude TRINITY fut effectuée pour confirmer les recommandations. Le résultat fut une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbation. Suite à cela, de nombreuses spécialités furent mises sur le marché.

Partie 3 : La place du pharmacien d'officine dans le traitement de la BPCO

25) ACCOMPAGNEMENT LORS DU SEVRAGE TABAGIQUE

a) Sensibilisation sur les risques du tabac

Le pharmacien tient un rôle important dans le premier contact avec le patient. En officine lors de la dispensation de médicaments il est possible de poser des petites questions pour faire le point sur la situation du patient face au tabac. Par exemple : « est-ce que vous fumez ? ». Car lors de la dispensation de médicaments ORL, de contraceptifs oraux ou de cosmétiques il y a un lien facile à faire avec le tabac.

Le message du pharmacien est important car il peut expliquer l'intérêt des substituts nicotiques dans la dépendance à la nicotine et la possibilité, grâce à une diffusion lente de nicotine, de faire un sevrage en douceur comparé à un arrêt brutal du tabac. Il peut aussi rappeler les dangers du tabac dus aux additifs chimiques inhalés par la fumée. Il peut aussi mettre l'emphase sur les risques de cancer, de troubles respiratoires. En ce qui concerne les femmes, on peut prévenir des dégâts sur la peau, aux cheveux, aux ongles, et aux dents, causés par les radicaux libres, métaux lourds et autres poussières irritantes présents dans le tabac.

b) Phase préparatoire au sevrage tabagique

C'est la période de dialogue sur le tabac et là où il faut motiver le patient ayant envie d'arrêter le tabac. Cela est possible grâce à tous les arguments sur les bienfaits du sevrage et de l'accessibilité des substituts nicotiques accessibles de nos jours. Le pharmacien peut mettre le patient en confiance sur le fait qu'il contrôlera les doses et qu'il pourra aller à son rythme. Mais aussi l'informer sur les co-addictions possibles, sur l'importance de communiquer avec son entourage et son pharmacien en ce qui concerne ses difficultés.

Par la suite, le pharmacien va effectuer le test de Fargenstrom avec l'aide du patient. Pour évaluer l'addiction du patient. L'orienter vers une consultation médicale dans le cas de co-addictions, de dépendance importante, de trouble dépressif, de pathologie lourde pouvant affecter le sevrage, de grossesse, ou si le patient veut connaître les options de sevrage sur ordonnance uniquement. De plus, il pourra lui faire part des nouveaux remboursements de certains substituts nicotiques pris en charge par la sécurité sociale, s'ils sont prescrits par un médecin.

c) Le sevrage

Quand le patient fait part de sa motivation d'arrêter le tabac et qu'il est prêt à débiter le sevrage, le pharmacien peut proposer un traitement par substitut nicotinique ou délivrer une ordonnance à base de substitut nicotinique écrit par le médecin. Ils réduiront les symptômes ressentis durant le sevrage grâce à une dose continue de nicotine. Là où le pharmacien a une place clé, que ce soit sur conseil ou sur ordonnance, c'est sur les différentes formes galéniques pour délivrer la nicotine. Avec les avantages et inconvénients de chaque dispositif pour avoir le substitut le plus adapté au mode de consommation du patient. Le dosage sera déterminé grâce au score de Fargenstrom et à la consommation journalière de cigarettes du patient.

La dose sera adaptée par le patient avec les conseils du pharmacien pour prévenir le surdosage ou le sous dosage. Puis, quand le patient est stable il va diminuer progressivement, sur 12 semaines, la dose de nicotine.

d) Suivi et accompagnement

L'accompagnement du patient est crucial au début du sevrage. Le patient devra changer ses habitudes liées au tabac pour perdre ses automatismes conduisant à la consommation de tabac.

Les conseils importants à donner et rappeler au patient sont :

- Enlever tout ce qui fait penser à la cigarette de son logement. Exemple : cendrier, paquet de cigarette, briquet.
- Il peut aussi lui conseiller de nettoyer et parfumer son logement et sa voiture pour enlever l'odeur du tabac.
- Noter les événements qui lui donnent envie de fumer une cigarette. Si possible trouver une façon de les éviter ou remplacer la prise de cigarette par la prise d'un substitut.
- D'en parler à son entourage pour avoir leur soutien.
- De lui conseiller de demander à ses proches fumeurs de fumer hors de sa présence.

Le pharmacien doit rester à l'écoute car il est le professionnel de santé le plus accessible pour répondre aux questions qui pourraient émerger durant le sevrage.

Le patient va souvent se sentir plus stressé, nerveux, irritable ou agressif au début du traitement. Il faut le rassurer sur le fait que c'est une phase passagère qui sera atténuée par les substituts nicotiniques. Il peut lui conseiller des pastilles pour les pics de stress. Avec le temps, le patient se sentira plus calme vis-à-vis de son arrêt du tabac.

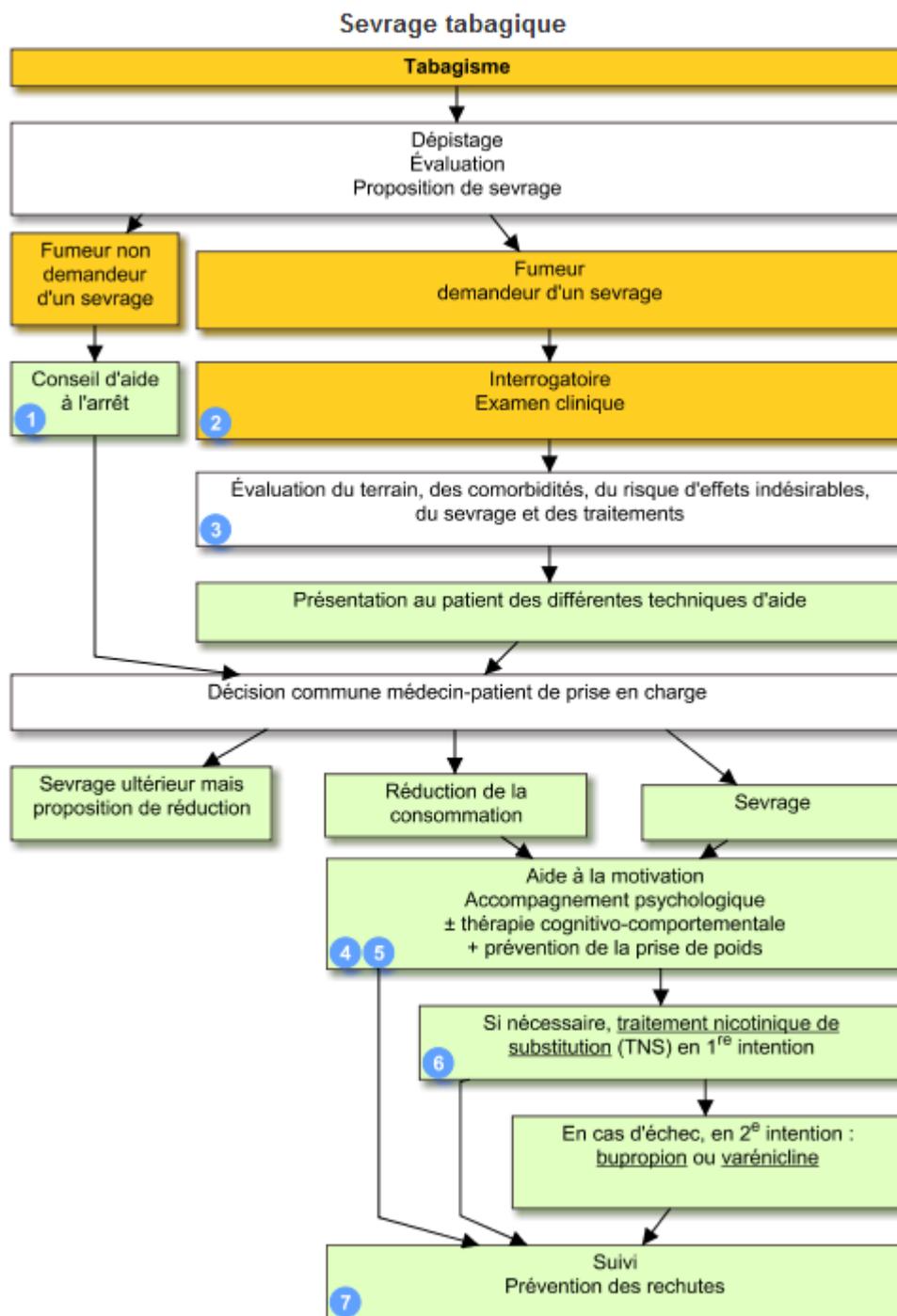
De plus, il y aura la question de la prise de poids qui est une idée pré-conçue. Beaucoup de fumeurs et surtout de fumeuses ont peur d'une prise de poids rapide lors du sevrage tabagique. Il faut tout d'abord expliquer que c'est la nicotine qui accélère le métabolisme, que les substituts nicotiques vont compenser l'arrêt du tabac et leur permettre de ne pas surconsommer de la nourriture. On peut aussi ajouter les conseils nutritionnels classiques. C'est-à-dire, une alimentation équilibrée en favorisant les légumes, fruits, produits laitiers et poisson. Pour aller plus loin, on peut suggérer de se limiter à trois repas par jour pour limiter les envies de grignoter. Avoir une activité physique régulière.

Le suivi du patient dans son sevrage est important car la relation de confiance établie avec le pharmacien est un facteur important pour calmer les doutes du patient.

Il faut proposer au patient de passer à la pharmacie régulièrement pour faire le point et parler des problèmes rencontrés lors des premières semaines. Un sous dosage avec des envies de tabac trop fortes peuvent faire craquer le patient. Au contraire, le surdosage avec des effets secondaires tels que des maux de tête, insomnies, diarrhées ou palpitation peuvent décourager. Il faudra alors revoir la posologie et rassurer le patient.

Lors du passage à la pharmacie il faut aussi mettre l'emphase sur les bienfaits à court terme que ressent le patient pour avoir un message positif. Le retour de l'odorat et du goût. Meilleure haleine, un meilleur teint sont des arguments qui sont souvent convainquant chez les personnes qui sont soucieuses de leur image.

Après le sevrage, prendre des nouvelles du patient quand il passe à l'officine est important pour prévenir des rechutes. Rappeler au patient que les situations qui lui donnent des envies de fumer seront toujours là, et qu'il faudra apprendre à les gérer jusqu'à ne plus avoir l'envie. Il faut aussi le déculpabiliser en cas de rechute et lui dire que c'est une étape vers l'arrêt définitif du tabac. Qu'il n'est pas le seul à rechuter et qu'il y arrivera mieux la prochaine fois car il a déjà l'expérience des événements qui l'ont amené à reprendre la cigarette.



Schémas de la prise en charge du sevrage tabagique (Extrait de Vidal reco 2019)
https://www.vidal.fr/recommandations/1442/tabagisme_sevrage/prise_en_charge/

e) L'homéopathie

Un des produits que le pharmacien pourra proposer en plus des traitements nicotiques de substitution sont les tubes granules homéopathiques chez les patients qui y adhèrent.

- Pour aider contre les effets liés au manque de nicotine : Caladium 5 CH ou Tabac 7 CH
- Pour pallier à l'envie de fumer durant la journée : Lobelia inflata 5 CH
- Pour prévenir le sentiment de frustration : staphysagria 15 CH
- Pour lutter contre l'anxiété liée au sevrage : Gelsenium 9 CH

f) La phytothérapie

La phytothérapie et autres traitements à base de plantes sont très à la mode ces dernières années. Et ils peuvent être utilisés pour conseiller le patient lors du sevrage tabagique. On proposera le café vert ou l'avoine pour accompagner le traitement nicotinique de substitution.

Pour conclure, le conseil doit être personnalisé. Il faut utiliser les connaissances générales sur le sevrage tabagique et l'adapter à l'individu pour qu'il sente un soutien réel et un accompagnement.

26) APPRENTISSAGE DE L'UTILISATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET INHALATEURS

Dans le traitement de la BPCO les médicaments administrés par inhalation sont omniprésents. La voie inhalée est la plus efficace si prise conformément aux instructions. L'avantage principal est un rapport bénéfice/risque plus favorable que la voie orale car on évite de nombreux effets secondaires dus au passage systémique. Les inhalateurs offrent aussi une meilleure rapidité d'action comparé à la voie orale. C'est pour cela que le pharmacien doit s'assurer que le patient sache comment utiliser l'inhalateur prescrit. Ces explications sont un rôle majeur du pharmacien dans la prise en charge de la BPCO car une mauvaise utilisation équivaut à une mauvaise observance du traitement, qui est la cause principale d'aggravation rapide de la pathologie.

La difficulté vient du fait qu'il existe plusieurs dispositifs différents selon les laboratoires fabriquant des inhalateurs. On a les classiques : aérosols doseurs - ils nécessitent la coordination main poumon. Ils sont faciles d'utilisation dans le principe, mais demandent une coordination dans les gestes qui n'est pas toujours évidente pour tous les patients. Pour pallier à ce souci on peut y associer une chambre d'inhalation. Il existe aussi des inhalateurs à poudre, qui utilisent des capsules à dose unitaire. Leur avantage est qu'ils ne requièrent pas de coordination main poumon, mais il faut connaître le mécanisme et la séquence de manœuvres pour leur utilisation.

Cependant, il y a aussi des vérifications à faire, lors de la délivrance, sur le choix du dispositif : La force nécessaire à inspirer pour les dispositifs à poudres, la capacité d'insérer les gélules dans le dispositif, ou la coordination main poumon. En effet, des études ont montré une disparité dans la technique d'inhalation entre les personnes de plus de 80 ans et des personnes plus jeunes.

Il est toujours plus facile d'expliquer au patient si on peut faire une démonstration avec un dispositif placebo fourni par les laboratoires pharmaceutiques. Cela permet aussi au patient de manipuler le dispositif est de confirmer qu'il a acquis le mode de fonctionnement. On peut aussi illustrer les manœuvres respiratoires tels que : expirer, inspirer et bloquer sa respiration. On peut aussi voir si le patient a des difficultés par rapport à la coordination main poumon, et proposer une chambre d'inhalation, si nécessaire.

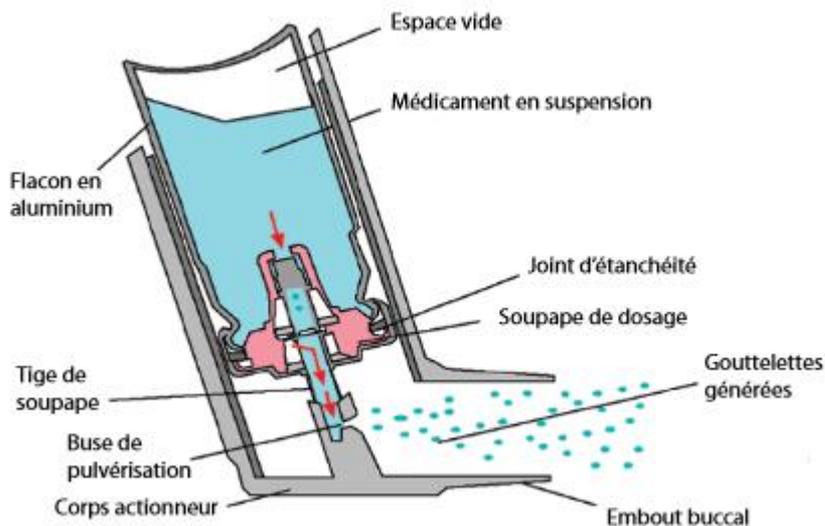
Enfin, il ne faudra pas oublier les conseils généraux liés à la molécule active dans les dispositifs comme :

- Rincer la bouche lors de l'utilisation des corticoïdes pour éviter les candidoses buccales.
- Prendre le médicament à la même heure tous les jours.

a) Spray ou aérosol doseur

• **Modèle classique d'aérosol doseur**

Le principe actif du médicament est sous forme de suspension dans un gaz propulseur, il est inerte et sous pression. Ce dispositif nécessite la coordination main-poumon. En général ces dispositifs ne possèdent pas de compteur de dose. Et il faut insister sur ce point sinon la dose ne sera pas délivrée au niveau des poumons ou pas suffisamment profondément.



Schémas d'un aérosol classique

Extrait de : <http://asthmanagement.weebly.com/pmdi.html>

Exemple : TRIMBOW® et Ventoline®

Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation de l'aérosol :

- 1) Le patient doit être assis ou debout à la verticale.
- 2) Agiter l'inhalateur pour bien mélanger les composants.
- 3) Enlever le bouchon et vérifier qu'il n'y ait pas d'obstruction par un corps étranger.
- 4) Expirer au maximum de ses capacités.
- 5) Placer l'embout de l'inhalateur au niveau des lèvres et les seller de façon hermétique, avec le cylindre pointant vers le haut.
- 6) Commencer à inspirer lentement et presser sur la cartouche en même temps.
- 7) Bloquer sa respiration pendant au moins 10 secondes.

- 8) Respirer normalement avant de renouveler l'opération si besoin.
- 9) Nettoyer l'embout et replacer le bouchon à la fin de la dernière dose.

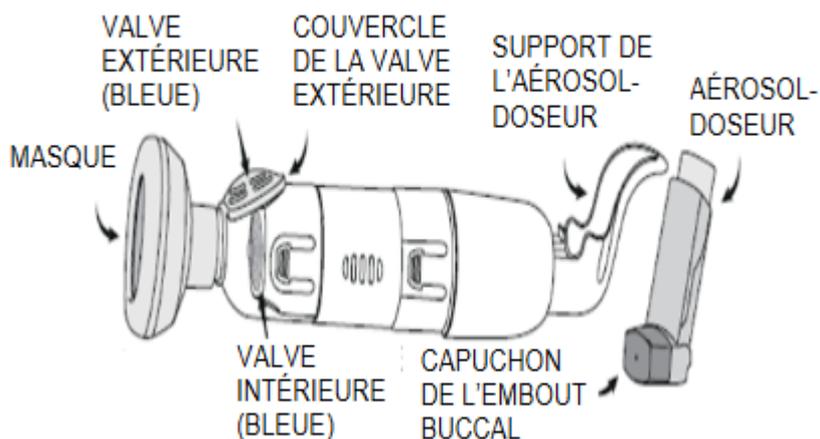
Le pharmacien doit informer le patient qu'il faut nettoyer à l'eau savonneuse, rincer et sécher le dispositif une fois par semaine. Et stocker le dispositif loin des sources de chaleur car c'est un aérosol.

L'inconvénient de ce dispositif est la coordination main bouche qui n'est pas toujours évidente pour les jeunes enfants ou les personnes âgées. Pour ces personnes on recommande souvent une chambre d'inhalation.

- **La chambre d'inhalation**

La chambre d'inhalation est un dispositif qui accompagne les inhalateurs, chez les personnes qui ont une difficulté avec la coordination main poumon. Elle permet de contourner le problème de coordination et de dépôt oropharyngé du principe actif.

On place la chambre d'inhalation entre le patient et l'inhalateur souvent de type aérosol doseur. C'est un dispositif généralement en plastique. La forme est cylindrique avec un orifice à chaque extrémité. D'un côté on place l'aérosol et de l'autre on a un embout buccal qui peut accommoder un masque si nécessaire. Ils sont la plupart du temps munis d'une valve pour faciliter l'utilisation.



Schémas chambre d'inhalation

Extrait de : https://ca.gsk.com/media/1181357/babyhaler-french_pm-2015-09-09.pdf

Le pharmacien doit choisir une chambre d'inhalation selon l'aérosol doseur et le patient.

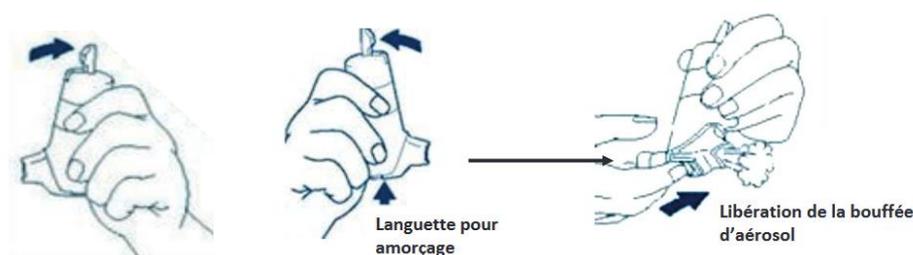
Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation de la chambre :

- 1) Enlever le capuchon de l'aérosol
- 2) Introduire l'embout au niveau de l'orifice dédié à celui-ci sur la chambre d'inhalation
- 3) Placer l'embout buccal entre les lèvres et serrer autour de l'embout.
- 4) Presser sur la cartouche métallique de l'inhalateur
- 5) Inspirer lentement et profondément
- 6) Retenir sa respiration pendant 10 secondes
- 7) Expirer hors de la chambre d'inhalation si elle ne possède pas de valve
- 8) Faire une pause d'une trentaine de secondes puis, répéter si nécessaire

De plus, il faut penser à rappeler que selon le médicament prescrit, s'il est à base de corticoïde, qu'il faut se rincer la bouche à la fin des opérations. Mais aussi, que l'entretien de la chambre d'inhalation doit être fait une fois par semaine pour des raisons d'hygiène. Pour cela on démonte la chambre et on met les pièces à tremper dans de l'eau savonneuse, on les rince puis on laisse sécher à l'air libre sans essuyer. Cela évitera la formation d'électricité statique.

- **Les aérosols doseur de type Autohaler®**

Les Autohaler® sont une modernisation des aérosol-doseurs classiques. Ils permettent de déclencher l'expulsion de la dose de médicament par l'inspiration du patient. Cela permet de contourner les problèmes liés à la coordination main poumon. Il est donc mieux indiqué pour les personnes âgées, et permet d'éviter l'utilisation de la chambre d'inhalation qui peut être encombrante.



Dessin d'un système type Autohaler®

Extrait de : <http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/06>

Exemple : AIROMIR AUTOHALER®

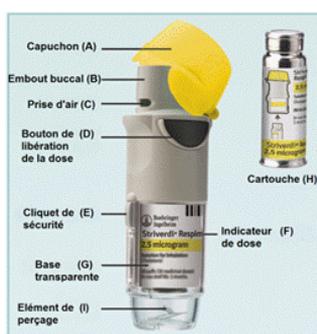
Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation de l'Autohaler® :

- 1) Agiter l'inhalateur
- 2) Enlever le bouchon protecteur
- 3) Tenir l'inhalateur droit avec la cartouche vers le haut et lever le levier gris
- 4) Insérer l'inhalateur entre les lèvres et les serrer
- 5) Inspirer lentement et profondément par la bouche
- 6) Maintenir l'inspiration jusqu'à entendre un « clic »
- 7) Retenir sa respiration pendant 10 secondes
- 8) Abaisser le levier gris

- **Les inhalateurs sans gaz propulseur**

Un exemple de système sans gaz propulseur est le Respimat®

Les inhalateurs sans gaz propulseur disposent d'une cartouche métallique qui contient le principe actif. Mais le mode de libération de la solution est mécanique, à l'aide d'un ressort. Ce mécanisme permet de mettre un compteur de dose. Quand la cartouche ne contient plus que 14 doses, le compteur vire au rouge. Quand toutes les doses sont épuisées le système se bloque automatiquement. Ce dispositif nécessite une coordination main poumon.



Striverdi Respimat®

Extrait de : <http://agence-prd.ansm.sante.fr>

Exemple : Spiriva Respimat®, Spiolto Respimat®, Striverdi Respimat®

Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation de Respimat® :

- 1) Enlever la base du dispositif, placer la cartouche et refermer avec la base
- 2) Tourner la base dans le sens des flèches jusqu'à entendre un « clic »
- 3) Ouvrir le capuchon
- 4) Expirer totalement hors de l'appareil
- 5) Insérer l'embout buccal entre les lèvres
- 6) Inspirer lentement et profondément tout en appuyant sur le bouton permettant la libération de la dose.
- 7) Retenir sa respiration durant 10 secondes
- 8) Répéter l'opération si nécessaire
- 9) Refermer le capuchon

b) Les inhalateurs à poudre sèche

Le principe actif est sous forme de poudre sèche à inhaler. Les mécanismes libèrent une dose à chaque utilisation. L'inhalateur peut être :

- multidose et possède un réservoir : Novolizer®, Turbuhaler®, Diskus®
- monodose avec des gélules ou des capsules : Handihaler®, Breezhaler®, Aerolizer®

Ces inhalateurs à poudre sèche n'ont pas l'inconvénient de la coordination main poumon. Car par principe, ils sont utilisés en deux temps : armer le dispositif puis inspirer. Cela les rend plus simples d'utilisation pour les personnes âgées ou qui ont des difficultés de coordination. Il y aura aussi toujours un compteur de dose. Il y a également un signal de contrôle pour savoir si la dose a été délivrée. Le signal peut être :

- gustatif avec un petit goût de lactose
- auditif avec un « clic »
- visuel où on voit la gélule vide

Dans le cas des inhalateurs à poudre il est très important de dire aux patients qu'ils doivent expirer hors du dispositif avant de prendre une dose. Car ils peuvent souffler de la poudre avant l'inspiration et ne pas avoir une dose complète. Comme tout dispositif, il doit être nettoyé une fois par semaine. Par contre, il est important de préciser de le faire avec un mouchoir propre et sec, car il ne faut pas mouiller le dispositif.

Les conseils généraux pour ces appareils sont :

- Bien expirer hors du dispositif
- Armer le système avant d'inspirer
- Inspirer avec suffisamment de force pour recevoir une dose complète
- Bien entourer l'embout buccal avec les lèvres pour ne pas laisser échapper du produit.

- **Les systèmes monodoses**

Dans ces dispositifs, le médicament est dans une capsule ou une gélule. Le patient introduit la capsule et la perce en armant le dispositif. Après la prise de la dose, il faut vérifier si la capsule est vide.

Manœuvre à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation des systèmes monodoses :

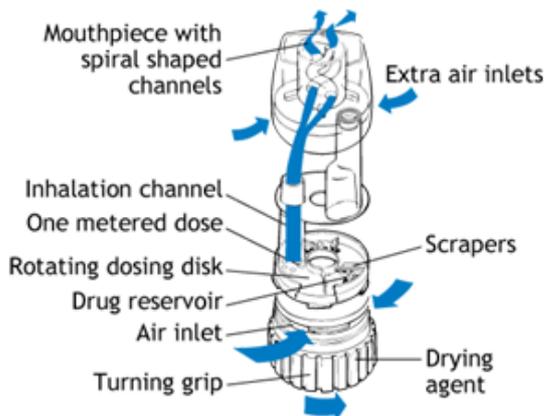
- 1) Ouvrir l'emplacement qui accueille la capsule
- 2) Enlever la capsule de son emballage et l'insérer dans l'appareil
- 3) Armer le dispositif pour percer la capsule
- 4) Expirer hors de l'inhalateur
- 5) Placer l'embout entre les lèvres
- 6) Réaliser une inspiration vive et profonde
- 7) Retenir sa respiration pendant 10 secondes
- 8) Expirer hors de l'appareil
- 9) Vérifier que la capsule est vide puis l'enlever du dispositif
- 10) Répéter l'opération si nécessaire

- **Les systèmes multidoses**

Les systèmes multidoses sont nombreux et variés. Ils peuvent être avec ou sans recharge. Ils possèdent, en général, un compteur de dose.

- **Les dispositifs de type Turbuhaler®**

Le système Turbuhaler® est un cylindre vertical, avec une molette à l'extrémité du bas et un embout buccal à l'autre extrémité. Il possède aussi un compteur de dose qui vire au rouge quand il reste moins de 20 doses dans le Turbuhaler®.



Schémas système type Turbuhaler

Extrait de : <https://asthma.ca>

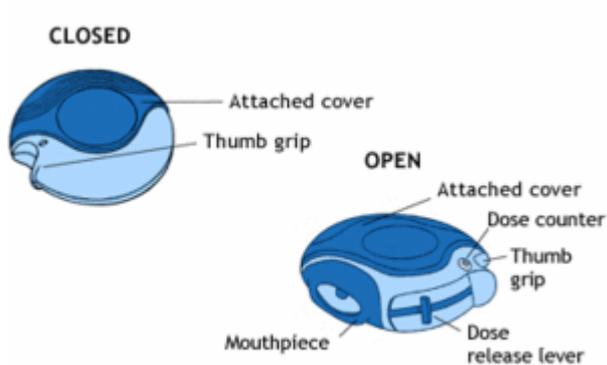
Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation du système Turbuhaler® :

- 1) Dévisser le capuchon, puis l'enlever
- 2) Tenir le Turbuhaler® à la verticale, embout buccal vers le haut
- 3) Tourner la molette à fond dans une direction, puis tourner à fond dans l'autre sens jusqu'au « clic »
- 4) Expirer hors du dispositif
- 5) Placer l'embout buccal entre les dents et refermer les lèvres
- 6) Inspirer profondément
- 7) Retirer l'inhalateur de la bouche et expirer
- 8) Répéter l'opération si plusieurs doses sont nécessaires
- 9) Refermer le capuchon
- 10) Rincer la bouche à l'eau et recracher.

L'entretien consiste à nettoyer l'embout buccal une fois par semaine avec un linge sec. Ne pas mouiller le dispositif.

- **Les dispositifs Diskus®**

Le système Diskus® est de forme circulaire et plate. Il contient des unidoses dans un blister. Son utilisation est à l'horizontale. Il dispose d'un compteur de dose qui vire au rouge quand il reste 5 doses.



Schémas de système Diskus

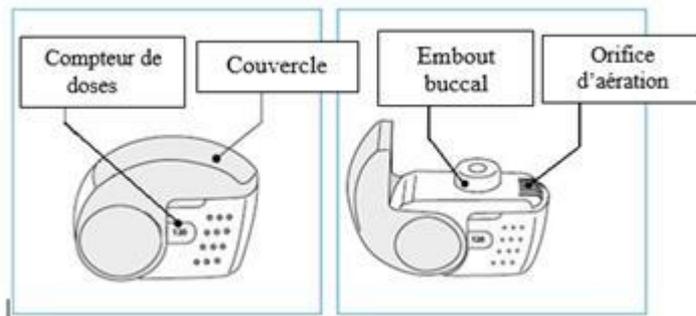
Extrait de : <http://allergietahiti.over-blog.com>

Manœuvre à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation du système Diskus® :

- 1) Faire glisser à l'aide du pouce, le couvercle, jusqu'à entendre un « clic »
- 2) Placer l'embout buccal face à vous et pousser le levier jusqu'à entendre un « clic »
- 3) Expirer hors du dispositif
- 4) Positionner l'embout buccal entre les lèvres et inspirer profondément
- 5) Retirer le dispositif de votre bouche
- 6) Retenir sa respiration pendant 10 secondes
- 7) Expirer lentement
- 8) Rincer sa bouche avec de l'eau sans l'avaler
- 9) Refermer le dispositif en faisant glisser le couvercle dans l'autre sens jusqu'à entendre un « clic ».

- **Le dispositif Nexthaler®**

Le système Nexthaler® possède un compteur de dose. C'est un système simple, sans mécanisme complexe contrairement à d'autres inhalateurs. L'entretien se fait avec un linge sec, une fois par semaine.



Dessin d'un Nexthaler®

Extrait de : <http://agence-prd.ansm.sante.fr>

Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation du système Nexthaler® :

- 1) Tenir le dispositif à la verticale
- 2) Vérifier le nombre de doses restantes
- 3) Ouvrir le couvercle
- 4) Expirer hors du dispositif
- 5) Placer le dispositif horizontalement au niveau des lèvres
- 6) Inspirer profondément, et retenir sa respiration pendant 10 secondes
- 7) Retirer l'inhalateur, expirer.

- **Le dispositif Spiromax®**

Le mécanisme de ce dispositif est activé par l'inspiration.



Dispositif Spiromax®

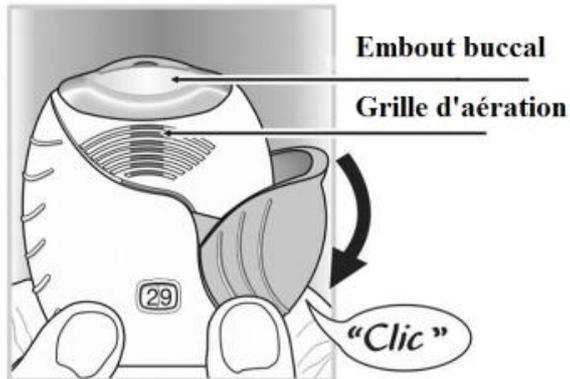
Extrait de : <https://www.legeneraliste.fr/>

Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation du système Spiromax® :

- 1) Déplacer le couvercle de l'embout buccal jusqu'à entendre un « clic »
- 2) Tenir l'inhalateur à la verticale et placer l'embout buccal entre les lèvres
- 3) Inspirer profondément et retenir sa respiration durant 10 secondes
- 4) Expirer hors du dispositif et le refermer
- 5) Rincer sa bouche.

- **Les inhalateurs de type Ellipta®**

Les dispositifs Ellipta® possèdent un compteur de dose qui défile à chaque ouverture du couvercle. Quand il y a moins de dix doses dans l'appareil le compteur vire au rouge à moitié. Quand toutes les doses sont utilisées, le compteur devient totalement rouge.



Dispositif Ellipta®

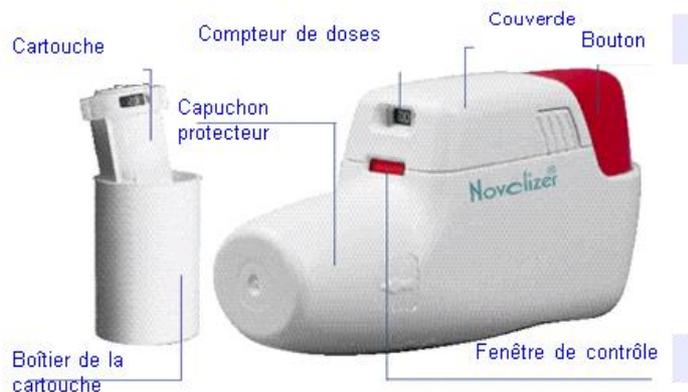
Extrait de : <https://sante.lefigaro.fr>

Manœuvres à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation du système Ellipta® :

- 1) Ouvrir le couvercle en le glissant vers le bas jusqu'au « clic », vérifier que le compteur a diminué d'une dose
- 2) Expirer hors du dispositif
- 3) Mettre l'embout buccal entre les lèvres et inspirer profondément
- 4) Enlever l'embout buccal de la bouche et expirer
- 5) Refermer le couvercle.

- **Les inhalateurs type Novolizer®**

Ce sont des systèmes multidoses à réservoir qui sont rechargeables. De ce fait leur entretien est primordial pour garder le dispositif le plus longtemps possible.



Dispositif Novolizer®

Extrait de : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Il faut tout d'abord insérer la cartouche à l'intérieur du dispositif.

Étapes à effectuer, dans l'ordre, pour une bonne utilisation du système Novolizer® :

- 1) Positionner le dispositif à l'horizontale et retirer le couvercle
- 2) Appuyer sur le bouton de couleur pour armer le dispositif. La fenêtre du dispositif vire au vert, il est prêt à l'emploi.
- 3) Expirer hors de l'inhalateur
- 4) Placer les lèvres autour de l'embout buccal
- 5) Inspirer de façon rapide et profonde jusqu'à entendre un « clic »
- 6) Retenir son souffle pendant 10 secondes
- 7) Respirer hors de l'inhalateur, refermer le capuchon

Il y a deux modes de contrôle pour la prise de la dose : un déclic sonore et un changement de la couleur de la fenêtre du compteur. Si la fenêtre demeure de la même couleur il faut réaliser l'inhalation de nouveau.

- **Les nébuliseurs**

Lors des épisodes d'exacerbation aiguë de la BPCO, il est courant de prescrire des médicaments dissous en solution, à prendre en aérosol. Pour cela on utilise un nébuliseur. Il permet grâce à un flux continue de gaz de créer l'aérosol. On va fixer un masque facial au patient pour faciliter l'administration.

L'aérosolthérapie avec un nébuliseur permet de rapidement administrer le traitement au niveau des bronches. Il permet aussi d'administrer des doses plus fortes.

Les étapes à suivre pour l'utilisation du nébuliseur :

- 1) Laver ses mains avant de manipuler l'appareil
- 2) Ouvrir le conteneur et y verser le contenu des dosettes
- 3) Brancher les différents tubes au masque et à l'appareil. Faire la démonstration à l'officine, car chaque modèle est différent
- 4) Placer le masque au niveau du visage
- 5) Allumer le nébuliseur
- 6) Inhaler la brume profondément par la bouche jusqu'à ce que le conteneur soit vide
- 7) Enlever le masque et se rincer la bouche à l'eau sans avaler
- 8) Débrancher les différents tubes, les nettoyer et les ranger

27) SENSIBILISATION A LA VACCINATION

Les patients souffrant de BPCO ont couramment des infections dues à la difficulté à évacuer les sécrétions bronchiques. Pour prévenir certaines infections on peut avoir recours au vaccin antigrippal et antipneumococcique. Cette prévention permet de réduire les hospitalisations et les exacerbations dues aux infections.

a) La vaccination antigrippale

La grippe est une infection respiratoire due aux virus influenzae. Il existe trois groupes de grippe : A, B, et C. Les gripes saisonnières sont dues aux souches A et B. Ils sont transmis par voie aérienne d'une personne à une autre.

La prévention de base contre la grippe est l'hygiène. Se laver les mains et utiliser une solution hydroalcoolique.

Le vaccin est une association de souches de l'année précédente et de souches qu'on pense être dans le virus de l'année en cours. Il est administré en intramusculaire ou sous cutanée.

Les effets indésirables sont : irritation au niveau du site de l'injection, fièvre, frisson, asthénie. Les pharmacies disposent de vaccin tétravalent tels que : Fluvarix tetra®, Influvac tetra®, et Vaxigrip tetra®.

La vaccination est faite durant l'automne et prend deux semaines pour immuniser le patient. Le vaccin doit être renouvelé tous les ans. La vaccination de renouvellement peut être faite par un pharmacien depuis le premier mars 2019. Pour cela, le pharmacien doit suivre une formation à cet effet, et la pharmacie doit posséder un lieu dédié au vaccin.

b) Le vaccin antipneumococcique

Certaines infections bronchiques sont dues au pneumocoque, une bactérie. Il existe des vaccins contre différents stéréotypes de la bactérie. Exemple le Prévenar 13®, qui est un vaccin antipneumococcique polysidique conjugué qui protège contre 13 stéréotypes et le Pneumovax® qui est un vaccin polysidique non conjugué qui protège contre 23 stéréotypes.

28) LES MEDICAMENTS CONTRE-INDIQUES DANS LA BPCO

Dans la BPCO il y a de nombreux médicaments en vente libre ou, qui ne sont pas liés à la pathologie et qui sont contre-indiqués. Dans ces situations, le pharmacien joue un rôle important de conseil et d'analyse. Il doit regarder l'historique du patient, le contexte de la prescription et le prescripteur.

La première chose à vérifier est si c'est un renouvellement d'ordonnance ou une première délivrance. Si c'est une première délivrance, il faut analyser la prescription et relever les éventuelles interactions avec le traitement de la BPCO. Si c'est un médicament en libre-

service, il faut aussi prendre en compte sa potentielle interaction avec le traitement ou la pathologie.

Voici une liste de médicaments à surveiller chez les patients atteints de BPCO :

- Les bêtabloquants : ce sont des médicaments couramment prescrits dans le traitement de l'hypertension artérielle, dans de nombreuses pathologies cardiaques et le glaucome. Chez les patients souffrant de BPCO ils peuvent agir sur les récepteurs bêta 2 et rentrer en compétition avec les bronchodilatateurs. Mais aussi, à forte dose, aggraver l'obstruction bronchique.

-Les sédatifs : de nombreux sédatifs ou psychotropes ont un effet dépresseur du système respiratoire. Ils vont diminuer l'évacuation des sécrétions bronchiques.

-Les antitussifs : empêcher la toux est délétère dans la BPCO car cela limite l'évacuation des sécrétions bronchiques. Cela augmente la gêne respiratoire et favorise les infections bronchiques.

29) CONSEIL ASSOCIE ET HYGIENE DE VIE

a) Les poussières et irritants bronchiques

L'ennemi numéro un, comme cité précédemment, est le tabac. Le sevrage tabagique est primordial à tous les stades de la BPCO. C'est le meilleur moyen de retarder la dégradation de la fonction respiratoire. Il faut aussi éliminer, dans la mesure du possible, le tabagisme passif et l'exposition à la pollution de l'air. Il faut donc éviter de se déplacer dans des zones enfumées, ou lors des pics de pollution de l'air.

b) L'alimentation

Comme expliqué précédemment, il y a un lien entre le poids et l'évolution de la maladie. Que ce soit être en surpoids ou être trop maigre.

La dénutrition amène à une sédentarité autant qu'un surpoids. La sédentarité est un ennemi du patient dans la BPCO, car la fonte musculaire et le manque d'activité physique et de sollicitation des bronches accélère la dégradation de la fonction respiratoire.

Si le patient a des problèmes de nutrition, le rediriger vers un nutritionniste peut être intéressant. Il faut tout de même lui donner quelques conseils simples, comme favoriser les huiles riches en oméga 3 et/ou manger suffisamment de protéines. Il faut privilégier les glucides à index glycémique faible.

Penser au complément nutritionnel et en parler au médecin.

Il est aussi conseillé de fractionner les repas pour éviter les sensations d'étouffement ou de trop plein.

c) Une activité physique régulière

Si la maladie est diagnostiquée tôt, il est conseillé de faire du sport. Dans les stades plus avancés, on conseil de pratiquer une marche quotidienne. Dans le cas d'une incapacité ou de difficultés à faire une activité physique, une réhabilitation est envisageable avec le médecin et des kinésithérapeutes.

30) ÉDUCATION THERAPEUTIQUE

L'éducation thérapeutique est le processus de former le patient sur les points importants de sa pathologie et de ses traitements. Il va acquérir des compétences qui vont l'aider à être plus autonome et savoir faire face aux différents évènements de sa pathologie. L'éducation thérapeutique est indiquée dans les pathologie chroniques telles que la BPCO.

La démarche amène le patient à être acteur de sa maladie, à connaître l'avancée de sa maladie, le but de son traitement, quoi faire en cas d'urgence ou encore connaître les moyens secondaires pour soulager sa pathologie hors des médicaments. Le but final est une adhésion complète du patient au traitement.

Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique est d'informer le patient sur les effets indésirables de son traitement, comment les gérer, lui expliquer le rapport bénéfice/risque face à sa pathologie.

Le pharmacien peut savoir facilement si le patient est non-observant en regardant son historique informatique ou en accédant au dossier pharmaceutique. Il peut aussi poser des questions ouvertes pour savoir comment le patient perçoit son traitement. Si le patient sent que son traitement n'est pas suffisamment efficace, le pharmacien peut vérifier si le patient utilise correctement son inhalateur, au bon moment et régulièrement. Le conseil d'une chambre d'inhalation peut régler certains problèmes de manipulation des dispositifs. Si les effets indésirables sont trop gênants il faut lui conseiller d'en parler avec son médecin pour essayer une autre molécule. L'oubli de prise peut être contourné en associant la prise avec une activité quotidienne du patient, comme le repas qu'il ne saute jamais, ou le brossage de dents. Une alarme sur son téléphone peut être une solution si le patient n'a pas de routine journalière. Un plan de prise peut être proposé si le patient se sent perdu car il est polymédiqué.

CONCLUSION :

La BPCO porte bien son appellation, c'est une maladie chronique à évolution très lente et asymptomatique les premières années. Puis les premiers signes vont apparaître et la maladie va évoluer de plus en plus vite si aucun traitement n'est établi. Les symptômes vont s'aggraver, et la dyspnée va limiter les activités de la vie de tous les jours. Puis, vont arriver les exacerbations qui seront une poussée handicapante des symptômes. Les exacerbations vont accélérer l'évolution de la maladie, être une cause de stress et d'hospitalisation. En plus, à ce stade, des comorbidités vont venir s'ajouter dans la pathologie et impacter de façon significative la qualité de vie du patient. La prise en charge précoce de cette pathologie est donc primordiale pour le pronostic vital du patient. Il faudra donc dépister et traiter aussitôt que possible, de façon globale, pour maintenir une qualité de vie correcte pour le patient.

Ces dernières années, de nouvelles molécules sont arrivées sur le marché. Tels que l'indacatérol, l'olodatérol et uméclidinium qui apportent de nouvelles solutions pour la prise en charge de la BPCO modérée à sévère. Les bronchodilatateurs de longue durée d'action ont récemment été associés entre eux pour donner : le TRIMBOW® et TRELEGY ELLIPTA®. Des triples associations créées pour apporter une solution au problème d'observance dans les cas sévères où plusieurs inhalateurs sont requis. En terme d'efficacité, les nouveaux médicaments ne surpassent pas les anciens mais apportent une nouvelle dynamique dans la prise en charge, plus simple pour le patient. Les services de santé publique sont aussi plus actifs sur la prévention des pathologies comme la BPCO, avec le nouveau système de remboursement de substituts nicotiques.

Le pharmacien d'officine est un acteur clé dans le suivi du patient car il est disponible sans rendez-vous et est à proximité. En premier lieu, il peut détecter si un patient se plaint de plus en plus d'essoufflement quand il vient à la pharmacie : si celui-ci est fumeur et possède des facteurs de risque, un dépistage est envisageable. Le pharmacien va s'intégrer dans la prise en charge multidisciplinaire de la pathologie. Il est spécialiste du médicament, ses connaissances sont mises au service du patient. Il peut faire de l'éducation thérapeutique pour impliquer le patient dans la prise en charge de sa pathologie. C'est la nouvelle direction dans laquelle se dirige la profession de pharmacien d'officine.

Avec ce nouveau rôle de suivi et d'éducation, ainsi que la mise en place de nouveaux protocoles de prise en charge pour la BPCO, notamment les triples associations, le pharmacien est un professionnel de santé accessible pour accompagner le patient souffrant de BPCO.

Références Bibliographiques

- 1) Mathers CD, Loncar D. PLoS Medicine. 2006 Nov 28; 209–224.
Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030.
[https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- 2) Ameli - Comprendre la BPCO - 13 novembre 2019 - <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/bpco-bronchite-chronique/comprendre-bpco>
- 3) HAS mai 2014
Comment prévenir les ré-hospitalisations après une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ?
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/exacerbations_bpco.pdf
- 4) BARBIEUX Hubert, BENICHOUE Marie, BRUN Audrey, CARRE Philippe, CHAUVIN Marie-Claude, DALPHIN Jean-Charles, DEBIEUVRE Didier, DELCLAUX Bertrand, DEPLAN Jacques, DORE Marie-France, DRUART Anne-Marie, FOURNIER Eric, GRIGNET Jean-Pierre, LACRONIQUE Jacques, MARCHAND Eric, MARCOS Michel, MARTIN Francis, MAURY Gisèle, PEIFFER Gérard, PIPERNO Daniel, PISON Christophe,
BPCO, Guide à l'usage des patients et de leur entourage, Editions Bash, 2004
- 5) Thomas Similowski, BPCO - un enjeu pour la médecine générale - Edition Elsevier Masson.
- 6) Thomas Similowski, Nicolas Roche, Jean-Philippe Derenne - Souffle et tabac: Comment lutter contre la BPCO - Editions John Libbey Eurotext 2004
- 7) Thomas Similowski, Nicolas Roche – Prise en charge pratique des patients atteints de BPCO - Editions John Libbey Eurotext 2006
- 8) Thomas Similowski, Jean-François Muir, Jean-Philippe Derenne - La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) - Editions John Libbey Eurotext 2004

9) Thomas Similowski, Nicolas Roche - Qualité de vie Et BPCO - Editions John Libbey Eurotext 2007

10) Pr Romain KESSLER – BPCO et... Exacerbations – édition Phase 5 médicales

11) Dr Jean-Marie Grosbois - BPCO et... qualité de vie – édition Phase 5 médicales

12) Pr Jean-louis Racineux, Dr Nicole Meslier – BPCO et ... Réversibilité – édition Phase 5 médicales

13) HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 4 avril 2018
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16718_ELEBRATO-TREGELY_ELLIPTA_PIC_INS_Avis2_CT16718.pdf

14) GlaxoSmithKline, RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, B. Notice
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181031142628/anx_142628_fr.pdf

15) Haute Autorité de Santé, SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Mars 2018
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/trelegy_elebrato_sapub_ct16718.pdf

16) GlaxoSmithKline, MONOGRAPHIE DE PRODUIT VENTOLIN,
<https://ca.gsk.com/media/673680/ventolin-hfa.pdf>

17) LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE, VENTOLINE suspension pour inhalation en flacon pressurisé, notice patient, ANSM - Mis à jour le : 11/01/2018
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64720167&typedoc=N>

18) Hadrien Komaromi, Thierry Fumeaux, Intérêt réel de la triple thérapie dans la BPCO : enfin la réponse ? - Rev Med Suisse 2017; volume 13. 2060-2060
<https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-584/Interet-reel-de-la-triple-therapie-dans-la-BPCO-enfin-la-reponse>

19) CHU Toulouse, Traitement innovant de la BPCO, Publié le 19/08/2019
<https://www.chu-toulouse.fr/traitement-innovant-de-la-bpco-le-chu-de-toulouse>

20) Chong J, Leung B, Poole P, bénéfices et les risques des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 chez les patients atteints de BPCO
<https://www.cochrane.org/fr/CD002309/quels-sont-les-benefices-et-les-risques-des-inhibiteurs-de-la-phosphodiesterase-4-chez-les-patients>

21) CHUV Centre de transplantation d'organes, Transplantation pulmonaire, 04/11/2019
<https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/poumon/>

22) Florence ADER CHU de Lyon Inserm 1111, Antibiothérapie des exacerbations de BPCO
http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2014-DUCIV-Lyon-Ader_atb_ebpco.pdf

23) A. Rabbat, A. Guetta, C. Lorut, A. Lefebvre, N. Roche, G. Huchon
Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO
Revue des Maladies Respiratoires Volume 27, numéro 8 pages 939-953 (octobre 2010)
<https://www.em-consulte.com/rmr/article/269292>

24) HAS, GUIDE DU PARCOURS DE SOINS BPCO, juin 2014
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_bpco_finale.pdf

25) BPCO chez le sujet agée, Revue des Maladies Respiratoires Volume 27, numéro 8 pages 855-873 (octobre 2010)
E. Orvoen-Frija, M. Benoit, M. Catto, M. Chambouleyron, A. Duguet, J.-P. Emeriau, M. Ferry, M. Hayot, C. Jeandei, V. Morize, K. Nassih, H. Ouksef, F. Piette, C. Prefaut, N. Roche, B. de Wazieres, M. Zureik
<https://www.em-consulte.com/rmr/article/269285>

26) Réhabilitation du patient atteint de BPCO, Revue des Maladies Respiratoires (2010) 27, S36-S69
<http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/07/BPCO2010-4.pdf>

- 27) HAS, Avis commission transparence DAXAS 2012
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/daxas_09052012_avis_ct11681.pdf
- 28) Roopa Trivedi, Nathalie Richard, Rashmi Mehta, Alison Church
Etude umeclidinum versus placebo, European Respiratory Journal 2014,
<https://erj-ersjournals-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/43/1/72.long>
- 29) James F. Donohue, Antonio Anzueto, Jean Brooks, Rashmi Mehta, Christopher Kalberg, Glenn Crater, Respiratory Medicine Volume 106, Issue 7, July 2012, Pages 970-979, Elsevier 2012
- 30) Prof Dave Singh MD, Prof Alberto Papi MD Prof Massimo Corradi MD , Ilona Pavlišová MD, Isabella Montagna MS , Catherine Francisco MS, Géraldine Cohuet MS, Stefano Vezzoli MS, Mario Scuri MD, Prof Jørgen Vestbo, The Lancet Volume 388, Issue 10048, 3–9 September 2016, Pages 963-973, Elsevier 2016
- 31) Mundy, L, Mageswari Sellvaraj U. Coping with asthma
What is a pMDI ? <http://asthmanagement.weebly.com/pmdi.html>, consulté le 30/01/2020
- 32) Aérosol thérapie par DTF médical, http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/06/TraductionISAM-ERS2011_1_1.pdf
- 33) Striverdi Respiamat, <http://agenceprd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242309.htm>
- 34) -bronchite chronique <http://www.sante.public.lu/fr/maladies/zone-corps/poitrine/bronchite-chronique/index.html>
- 35) Dr G.Bonnaud - Polyclinique de Courlancy - Reims -L'emphysème pulmonaire mise à jour 09/2009 http://pneumocourlancy.fr/page_emphyseme.html
- 36) M. Aubier, BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage, Revue des Maladies Respiratoires (2010)27, page 1254 à page1266,

<https://www.em-consulte.com/showarticlefile/276415/main.pdf>

37) Ameli - Remboursement des substitues nicotiniques -

<https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiniques>

LISTE DES FIGURES

1) Variations régionales de la mortalité par BPCO chez l'adulte \geq 45 ans, 2013-2014	30
2) Taux annuels d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO en France, 2000-2015	31
3) Variation de la VEMS selon l'âge et la consommation du tabac	32
4) Schémas des différentes sources de stress oxydatif dans la BPCO	34
5) Physiopathologie de la BPCO	35
6) Schémas de l'inflammation dans la BPCO	36
7) Lésions bronchioles dans la BPCO	39
8) Facteurs de risque de l'ostéoporose dans la BPCO	42
9) Spirale de l'anxiété durant l'évolution de la BPCO	44
10) Mini spiromètre BPCO6 et PIKO6	46
11) Schémas d'un ECG normal	49
12) Test d'effort sur bicyclette	50
13) Schémas du transfert de l'oxygène au niveau pulmonaire	51
14) Schémas de l'activation des récepteurs bêta 2	66
15) STRIVERDI RESPIMAT®	68
16) Graphique de la variation de VEMS post dose	69
17) Schémas de la cascade activation synaptique	72
18) INCRUSE ELLIPTA®	73
19) Amélioration VEMS post prise umeclidinum versus placebo	74
20) Amélioration VEMS post prise umeclidinum ou tiotropium versus placebo	75
21) Schémas inhibition phosphodiesterases par la théophylline	78
22) Schémas action des corticostéroïdes	79
23) DUORESP SPIROMAX®	80
24) SYMBICORT RAPIHALER®	80
25) RELVAR ELLIPTA®	81
26) TRELEGY®	82
27) TRIMBOW®	86
28) Différence de VEMS trithérapie contre bithérapie	88
29) Comparatif nombre exacerbations par an	89
30) Trois tailles de bouteille d'oxygènes	93
31) Questionnaire d'évaluation	101
32) Champix®	106

33) Prise en charge exacerbation de la BPCO	109
34) Schémas de la prise en charge du sevrage tabagique	120
35) Schémas d'un aérosol classique	123
36) Schémas chambre d'inhalation	124
37) Dessin d'un système type Autohaler®	125
38) Striverdi Respimat®	126
39) Schémas système type Turbuhaler	130
40) Schémas de système Diskus	131
41) Dessin d'un Nexthaler®	132
42) Dispositif Spiromax®	133
43) Dispositif Ellipta®	134
44) Dispositif Novolizer®	135

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : PRAYAG MARC INE : 0641660154

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 05 / 10 / 2020 à 18h30 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/09/2020
Signature:

**Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier**

Avis du président du jury

Nom : KAMBIA

Prénom : Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/09/2020
Signature:



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 14/09/2020

Le Doyen


B. DÉCAUDIN



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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire : 2109/2020

Nom : Prayag
Prénom : Marc Laurent

Titre de la thèse : Prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive

Mots-clés : conseil pharmacien, nouvelle recommandation HAS,
Broncho pneumopathie chronique obstructive, diagnostique BPCO, Traitements BPCO,
Prise en charge patient à l'officine, entretien thérapeutique

Résumé :

La bronchopneumopathie chronique obstructive est une maladie grave, dont le suivi est primordial pour une bonne prise en charge. Cette pathologie régulièrement diagnostiquée tardivement, diminue les chances du patient. Le pharmacien d'officine a un rôle clé dans le dépistage, le conseil et le suivi de cette pathologie. Le coût élevé des traitements et le grand nombre de patient font de la maladie une priorité de santé publique et la prévention reste la meilleure arme.

Cette thèse s'intéresse au progrès en terme de prise en charge de la BPCO, de médication et le rôle que joue le pharmacien dans l'accompagnement du patient.

Membres du jury :

Membres du jury :

Président : Dr. KAMBIA Nicolas.
Maître de conférences en pharmacologie,
HDR, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Pr. Gressier Bernard.
Professeur de pharmacologie, PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.
Praticien hospitalier au CH d'Armentières.

Membre extérieur : Mme Charles Anne Marie
Pharmacienne titulaire de la pharmacie Ho Tan Tai à Lille.