

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 18/09/2024

Par Madame CHACHULSKI Aurianne

Revue systématique de la littérature :

La polymédication et l'adhésion thérapeutique qui en découle peuvent-elles être considérées comme facteurs de risque d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ?

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier - Pharmacien
Faculté de Pharmacie de Lille, CH de Loos-Haubourdin*

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur le Docteur Maxime PEREZ

*Praticien Hospitalier - Pharmacien
CHU de Lille*

Assesseurs :

Madame le Docteur Morgane MASSE

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier - Pharmacien
Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille*

Monsieur le Professeur Olivier LE ROUZIC

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier - Pneumologue
Faculté de Médecine de Lille, CHU de Lille*

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	GISH	Alexandre	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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



REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

Au Professeur Thierry Dine, président de jury ;

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et pour le temps que vous avez consacré à l'évaluation de ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Maxime Perez, directeur de thèse ;

Merci pour tout ! De FFI en cardiologie à interne en pneumologie, tu m'as permis d'évoluer. Merci de m'avoir présenté ce projet et d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Ta bienveillance et ta zen-attitude m'ont accompagné tout au long de mon cursus. On se retrouve l'année prochaine pour de nouvelles aventures en direction du mémoire !

Au Docteur Morgane Masse ;

Depuis le stage de découverte en Pharmacie Hospitalière lors de ma 3^{ème} année, ta gentillesse n'a eu de cesse de m'accompagner au cours de cet internat ! Merci pour tes précieux conseils et le temps que tu as su m'accorder.

Au Professeur Olivier Le Rouzic ;

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury, en espérant que vous preniez plaisir à lire cette thèse. Veuillez accepter l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mes proches,

A mes parents, mes piliers ;

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté. Je n'aurais jamais réussi sans vous à mes côtés. Encore désolée pour les crises de nerfs pré-exams ou concours, pour mon côté « Taz » ou mes sautes d'humeur. Merci pour tout.

A ma sœur, ma petite chérie ;

Tu es et resteras mon pilier. Même si on se chamaille régulièrement, ton soutien indéfectible m'a porté jusqu'ici. Sans toi je n'en serais pas là.

A mes grands-parents, mes étoiles... ;

Votre amour et votre soutien inconditionnels m'ont porté et me portent encore. Vous nous manquez énormément et j'espère que de là-haut vous êtes fiers de vos petites-filles chéries.

A mon amoureux ;

Je t'en ai fait baver durant cet internat...On en a parcouru du chemin au fil de mes révisions, bientôt la fin des études ! A nos futurs voyages, à notre futur chez nous, à notre futur tout simplement.

A l'ensemble de ma famille et belle-famille ;

Merci d'être toujours là ! Merci pour votre soutien et vos ondes positives !

A mes ami(e)s,

A ma meilleure amie ;

De la maternelle à aujourd'hui nous avons toujours su compter l'une sur l'autre et ce n'est pas près de changer. Je ne me voyais en aucun cas passer cette thèse sans toi à mes côtés. Merci ma Coco d'être une amie en or, toujours présente dans les bons comme les mauvais moments.

A ma Team Pha' ;

Depuis la 2^{ème} année de pharma, nous avons tracé nos routes. Malgré les différentes filières et les emplois du temps bien chargés c'est toujours un plaisir de se retrouver pour passer un bon moment toutes ensemble.

Mention spéciale à ma petite Charlotte, mon binôme d'internat : on en a versé des larmes pendant ces années...mais on l'a fait ! Merci pour ta présence et ton soutien. On rejoint enfin le clan des docteurs, nous voilà « presque » pharmaciennes !

A ma Team Médecine ;

L'internat a créé de la distance mais vous rencontrer, partager ces fous rires et ces soirées mémorables avec vous a été un véritable bonheur.

Bonus pour ma Fonfon, du lycée à aujourd'hui en passant par l'épreuve de la PACES, même si tu es partie vivre la belle vie dans tes montagnes, tu comptes parmi les meilleures. Tu m'as toujours soutenu et cru en moi. Merci mille fois !

Aux professeurs et pharmaciens qui m'ont encadré ou que j'ai eu l'honneur de rencontrer pendant mon cursus, à la faculté ou en stage. Merci pour ce que vous m'avez appris.

A mes co-internes et camarades de promotion, merci pour ces rencontres et ces moments de partage.

Table des matières

Liste des abréviations et acronymes	17
Liste des figures	18
Liste des tableaux.....	19
Table des annexes	19
INTRODUCTION ET OBJECTIF	21
I – LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE	23
1) Epidémiologie	23
2) Physiopathologie de la BPCO.....	25
a) Le rôle de l’inflammation.....	26
b) Le remodelage des voies aériennes.....	26
c) Le stress oxydatif.....	27
3) Facteurs de risque de la BPCO	27
a) Les facteurs de risque environnementaux.....	28
i. Le tabagisme.....	28
ii. Les expositions professionnelles.....	29
iii. La pollution environnementale.	29
b) Les facteurs de risque infectieux	29
c) Les facteurs génétiques	30
d) Autres facteurs de risque non génétiques	30
e) Les évolutions de la fonction pulmonaire : de son développement à son vieillissement.....	31
4) Les comorbidités.....	31
a) Comorbidités cardiovasculaires.....	32
b) Comorbidités respiratoires.....	32
c) Autres comorbidités.....	33
5) Symptomatologie de la BPCO	34
a) Symptomatologie classique de la BPCO	34
b) Symptomatologie en cas d’exacerbations aiguës de BPCO.....	35

6) Dépistage et diagnostic de la BPCO.....	37
a) Dépistage de la BPCO	37
b) Diagnostic de la BPCO.....	37
7) Prise en charge de la BPCO.....	40
a) Prise en charge de la BPCO stable	40
i. Mesures non pharmacologiques	40
ii. Mesures pharmacologiques	41
b) Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO.....	43
c) BPCO et polymédication	43
II - MATÉRIELS ET MÉTHODES	45
1) Revue systématique de la littérature : Méthodologie PRISMA.....	45
2) Définition de la question de recherche : critères P.I.C.O.	46
3) Stratégie de recherche	46
a) Bases de données utilisées.....	46
b) Définition des mots clés et de l'équation de recherche.....	47
c) Sélection et extraction des références.....	51
i. Critères d'éligibilité	51
ii. Méthodologie d'extraction des références.....	52
d) Etude des articles inclus.....	52
III – RÉSULTATS	53
1) Sélection des articles.....	53
2) Analyse des articles	56
IV – DISCUSSION	65
1) Synthèse des principaux résultats	65
2) Limites et forces.....	69
3) Perspectives	70
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	73
ANNEXES	81

Liste des abréviations et acronymes

- BPCO (ou *COPD*) : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (ou *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*)
- *CAT* : *COPD Assessment Test*
- CPLF : Congrès de Pneumologie de Langue Française
- CSI : Corticostéroïdes Inhalés
- CVF : Capacité Vitale Forcée
- *EAHP* : *European Association of Hospital Pharmacists*
- EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
- *GOLD* : *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- *LABA* : *Long Acting Beta-Agonist* = Agoniste sélectif β 2-adrénergiques de longue durée d'action
- *LAMA* : *Long Acting Muscarinic Antagonist* = Anticholinergique de longue durée d'action
- *MeSH* : *Medical Subject Heading*
- *mMRC* : *Medical Research Council* modifiée
- *MRCI* : *Medication Regimen Complexity Index*
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- *PRISMA* : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
- *SABA* : *Short Acting Beta-Agonist* = Agoniste sélectif β 2-adrénergiques de courte durée d'action
- SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
- SPLF : Société de Pneumologie de la Langue Française
- SUDOC : Système Universitaire de Documentation
- TNS : Traitements Nicotiniques de substitution
- TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif
- VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première Seconde
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Prévalence des principales maladies respiratoires chroniques dans le monde en 2017, d'après <i>GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators</i> (7)	23
Figure 2 : Variations régionales de la mortalité par BPCO (cause initiale de décès), chez les adultes de plus de 45 ans, 2013-2014 (écart du taux moyen régional standardisé par rapport au taux moyen national) (8)	24
Figure 3 : Prévalence et facteurs de risque associés à la BPCO à l'échelle mondiale selon l'index socio-démographique, d'après <i>Yang et al.</i> (11).....	25
Figure 4 : Mécanismes intervenant dans la BPCO, d'après <i>Barnes et al.</i> (13).....	25
Figure 5 : Le stress oxydatif dans la BPCO, d'après <i>Barnes et al.</i> (13).....	27
Figure 6 : Variation du VEMS selon l'âge et la consommation de tabac.....	28
Figure 7 : Représentation de la BPCO et des comorbidités, intégrant la notion de multimorbidité, d'après <i>Xiang et al.</i> (19)	32
Figure 8 : Questionnaire <i>CAT</i> , issu du site GlaxoSmithKline® (2009) (24).....	36
Figure 9 : Auto-questionnaire dépistage BPCO, d'après la HAS (2019) (17)	37
Figure 10 : Schématisation de la méthodologie PRISMA	45
Figure 11 : Schématisation d'une équation de recherche bibliographique	47
Figure 12 : Frise chronologique des étapes de la revue de la littérature	53
Figure 13 : Diagramme de flux de sélection des références selon la méthodologie PRISMA (32).....	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des sous-types de BPCO, d'après <i>Celli et al. (2022)</i> (12)	28
Tableau 2 : Echelle de dyspnée mMRC.....	34
Tableau 3 : Nouveaux critères de gravité pour les exacerbations de BPCO (22)	36
Tableau 4 : Stades de gravité des exacerbations de BPCO	36
Tableau 5 : Classification spirométrique de la BPCO en fonction du VEMS, traduction du rapport <i>GOLD (2024)</i> (4)	38
Tableau 6 : Classification GOLD – ABE, d'après le rapport <i>GOLD (2024)</i> (4)	38
Tableau 7 : Diagnostics différentiels de la BPCO, traduction du tableau du rapport <i>GOLD (2024)</i> (4).....	39
Tableau 8 : Stratégie de prise en charge initiale de la BPCO stable selon la classification GOLD-ABE (2024) (4).....	41
Tableau 9 : Première recherche de mots-clés selon chaque concept du sujet.	48
Tableau 10 : Equation de recherche traduite dans les bases de données.....	49
Tableau 11 : Liste des critères d'inclusion et d'exclusion	51
Tableau 12 : Présentation des caractéristiques des études incluses.....	57
Tableau 13 : Présentation des principaux résultats des études incluses	59

Table des annexes

Annexe 1 : Tableau des différentes activités professionnelles à risque de BPCO d'après la HAS (2019) (17).....	81
Annexe 2 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la BPCO proposé par la SPLF (2021) (25).....	82
Annexe 3 : Items du score <i>MRCI</i> selon les sections A, B et C (28)	83
Annexe 4 : Check-list PRISMA (32).....	84

INTRODUCTION ET OBJECTIF

Des millions de personnes dans le monde souffrent de maladies respiratoires chroniques, parmi lesquelles la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Selon les données, mises à jour en mars 2023 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la BPCO a causé plus de 3 millions de décès en 2019, dont environ 90% chez des patients de moins de 70 ans dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (1). Cette pathologie, dont la prévalence ne cesse d'augmenter, représente la troisième cause de décès et la septième cause de mauvaise santé dans le monde. En France, environ 3,5 millions de patients de plus de 45 ans sont concernés et plus de 18 000 décès sont survenus en 2022 (2,3). La BPCO constitue ainsi un véritable enjeu économique et de santé publique, autant à l'échelle nationale que mondiale.

De nombreux facteurs de risque sont associés à la BPCO et à la survenue d'exacerbation (4), tels que les expositions environnementales (tabac, pollution, agents irritants), les infections respiratoires, la présence de comorbidités ou de facteurs génétiques, etc... Plusieurs de ces facteurs sont largement décrits dans la littérature. Certains travaux évoquent la notion de « polypharmacie » (ou polymédication) (5), toutefois celle-ci reste peu développée et souvent négligée au profit de facteurs plus évidents et connus.

Or, cette polymédication constitue également un enjeu actuel de santé. De par l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population, de plus en plus de patients souffrent de maladies chroniques. Celles-ci étant souvent concomitantes, les thérapeutiques associées sont multiples et parfois complexes à gérer pour les patients, pouvant ainsi impacter l'efficacité des traitements et la prise en charge des pathologies (6).

Le but de cette revue systématique de la littérature est d'évaluer l'état des connaissances actuelles sur le lien et l'impact que peut avoir la polymédication dans la survenue d'exacerbation de BPCO. Cela pourrait permettre d'étiqueter la polymédication comme un véritable facteur de risque et ainsi améliorer la prise en charge et l'optimisation thérapeutique des patients porteurs de BPCO.

I – LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

1) Epidémiologie

La BPCO représente la maladie respiratoire chronique la plus répandue dans le monde. En outre, en 2017, les autorités estiment que plus d'un patient sur deux est atteint de BPCO, avec une prévalence qui augmente au fil des ans (*figure 1*) (7).

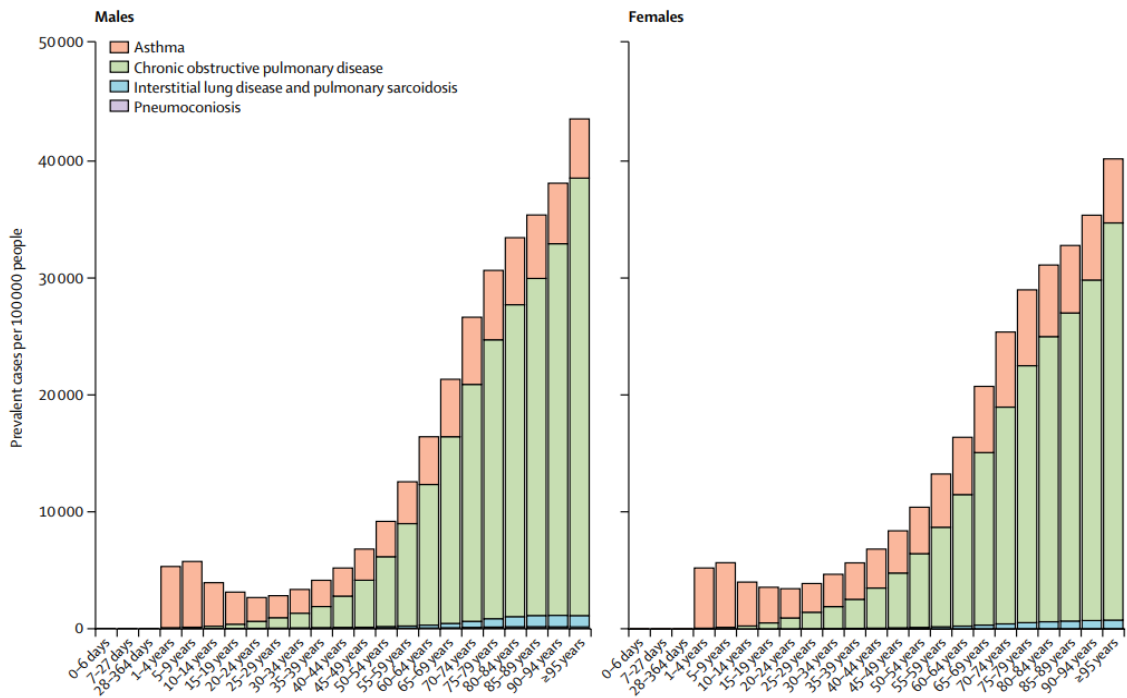


Figure 1 : Prévalence des principales maladies respiratoires chroniques dans le monde en 2017, d'après GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators (7)

La lutte contre la BPCO est considérée comme une urgence sanitaire du XXI^{ème} siècle. En 2019, elle représentait la 3^{ème} cause de mortalité globale dans le monde (1). Le nombre de décès ne cesse d'augmenter, notamment en raison du vieillissement de la population concernée.

En France, les dernières données émanant de Santé Publique France datent de 2019 (8), mais se basent sur une enquête réalisée en 2000 ayant estimé la prévalence de la BPCO à 3,2% des personnes de plus de 45 ans ayant fumé plus de 10 paquets-année (9). En 2008, une autre étude l'estimait à 7,5% (10). Tout comme sur le plan mondial, la prévalence ne fait qu'augmenter au cours du temps : ainsi, dans les Hauts-de-France, la prévalence du trouble ventilatoire obstructif (TVO) varie de 9,9% à 16,0% selon la ville et la définition du TVO utilisée.

Concernant la mortalité française de la BPCO, son sous-diagnostic ne permet pas de refléter finement son impact. D'après les derniers chiffres, le taux brut de mortalité par BPCO était de 13,0 et 27,7 pour 100 000 habitants, causes initiales et multiples, respectivement. Il est à noter qu'il existe une variabilité géographique de la mortalité liée à la BPCO en France, avec notamment des taux plus élevés observés dans les régions Hauts-de-France, Grand-Est et à la Réunion (figure 2).

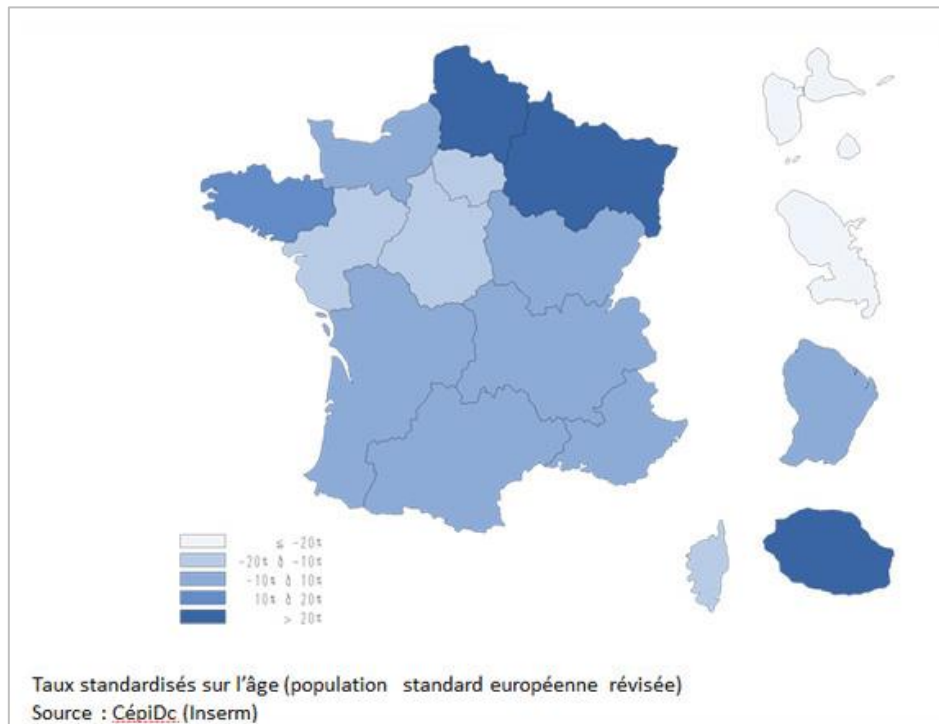


Figure 2 : Variations régionales de la mortalité par BPCO (cause initiale de décès), chez les adultes de plus de 45 ans, 2013-2014 (écart du taux moyen régional standardisé par rapport au taux moyen national) (8)

L'un des principaux facteurs de risque lié à la BPCO est le tabagisme. Comme l'illustre la carte ci-après (figure 3), il participe à près de 75% des cas dans les pays à hauts revenus. Ce taux oscille entre 30 et 55% dans les pays à revenu faible à intermédiaire où d'autres facteurs de risque environnementaux sont attribués à la survenue de BPCO (11).

Le tabac n'est pas le seul responsable. Les facteurs associés à la pathologie sont variables selon le niveau socio-démographique des pays. En effet, la prévalence de la BPCO chez les non-fumeurs est estimée entre 4 et 16% et 20 à 50% des sujets atteints de BPCO indiquent n'avoir jamais fumé. Le profil des patients BPCO non-fumeurs diffère de celui des fumeurs : davantage de jeunes (moins de 40 ans) et les femmes potentiellement plus vulnérables (11).

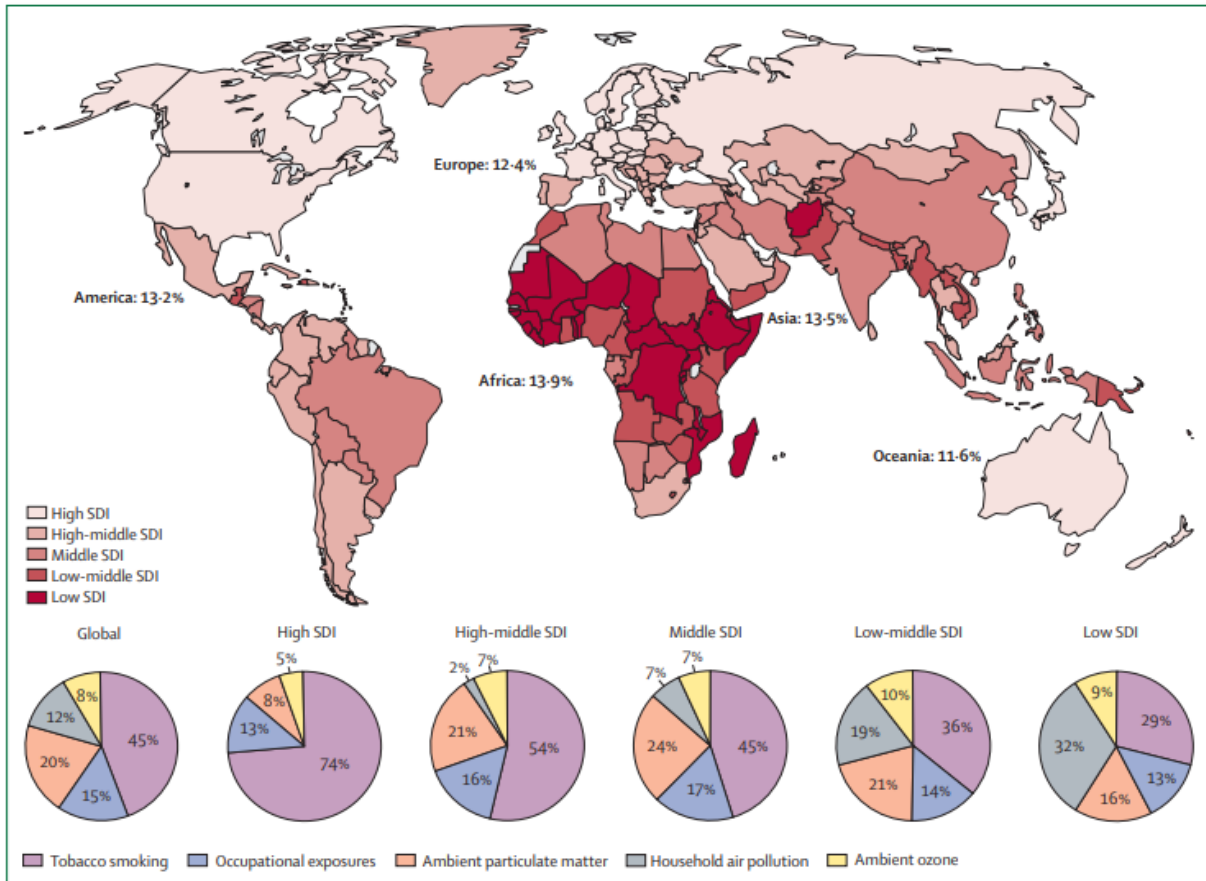


Figure 3 : Prévalence et facteurs de risque associés à la BPCO à l'échelle mondiale selon l'index socio-démographique, d'après Yang et al.(11)

2) Physiopathologie de la BPCO

La BPCO est une maladie pulmonaire complexe et hétérogène mettant en jeu de multiples mécanismes (figure 4) dont certains restent hypothétiques. Elle se caractérise par des symptômes respiratoires chroniques notamment liés à une inflammation et une obstruction progressive des voies aériennes, jusqu'à devenir irréversible (3,4,12).

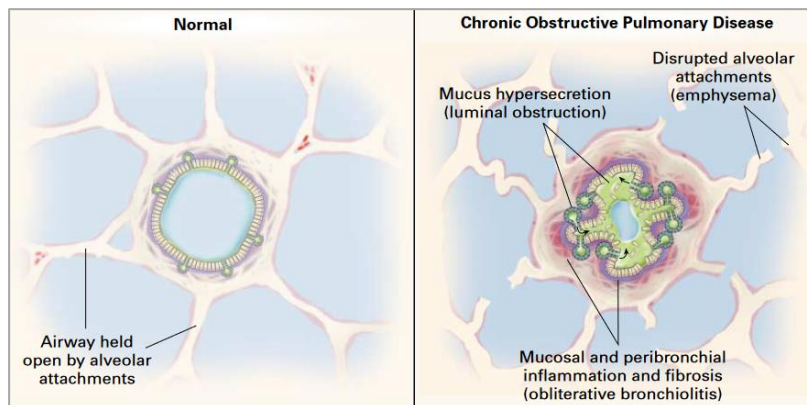


Figure 4 : Mécanismes intervenant dans la BPCO, d'après Barnes et al.(12)

a) Le rôle de l'inflammation

Parmi les mécanismes impliqués, l'inflammation des voies aériennes joue un rôle important dans le développement de la BPCO. Ce phénomène n'est pas pleinement élucidé mais les expositions aux irritants ou la génétique l'amplifient en activant les réponses immunitaires innée et adaptative (12,13).

En effet, les cellules épithéliales pulmonaires et les macrophages alvéolaires sont activés par ces substances nocives et vont synthétiser des enzymes et médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines, etc...) participant au recrutement d'autres cellules de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T).

b) Le remodelage des voies aériennes

L'inflammation chronique engendre un remodelage conduisant à l'obstruction bronchique des voies aériennes distales. Ces modifications portent essentiellement sur les bronchioles de très petit diamètre (< 2 mm) avec de la fibrose périlobulonnaire.

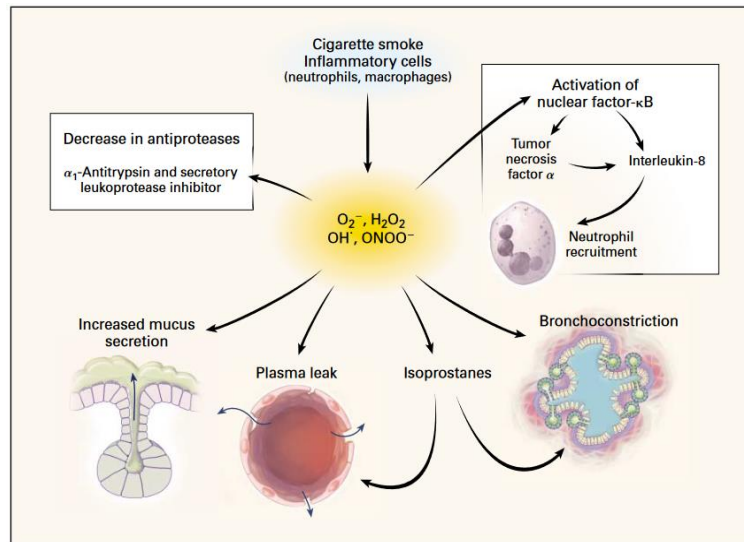
Ce remodelage s'effectue via plusieurs mécanismes :

- Un épaississement de la paroi bronchique qui résulte de la prolifération des cellules épithéliales avec implication probable du facteur de croissance épidermique (EGFR = *epithelial growth factor receptor*) (13) ;
- Un développement de fibrose avec implication de facteurs pro-fibrotiques synthétisés par les cellules épithéliales et les macrophages activés (13) ;
- Une bronchoconstriction (rétrécissement du diamètre des bronches et bronchioles par contraction des muscles lisses) ;
- Et une destruction des attaches alvéolaires, notamment causée par un déséquilibre entre protéases et anti-protéases, qui participe à l'obstruction des voies aériennes (12–14).

Chez les patients BPCO, une hypersécrétion de mucus est également observée de par une hyperplasie des cellules productrices de mucus et une hyperstimulation de la sécrétion par les cellules caliciformes et les glandes sous-muqueuses (13). De plus, l'exposition aux substances nocives contribue à la dégradation des cils de l'épithélium bronchique. Le mucus va donc s'accumuler plus facilement, favorisant à son tour l'obstruction bronchique, mais aussi piéger des micro-organismes, d'où le risque accru d'infections.

c) Le stress oxydatif

Le stress oxydatif constitue un déséquilibre entre la production d'agents oxydants et leur neutralisation par des anti-oxydants. Les oxydants, notamment radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (ou *ROS = reactive oxygen species*), peuvent provenir du tabagisme mais sont aussi produits par les cellules épithéliales et inflammatoires activées, citées plus tôt (12). Ils sont délétères pour les cellules pulmonaires et conduisent à l'entretien des mécanismes précédents (*figure 5*).



Légende : O_2^- = anion superoxyde, H_2O_2 = peroxyde d'hydrogène, OH^\cdot = radical hydroxyle et $ONOO^-$ = peroxynitrate

Figure 5 : Le stress oxydatif dans la BPCO, d'après Barnes et al.(12)

3) Facteurs de risque de la BPCO

La BPCO est une pathologie d'origine multifactorielle avec de nombreux facteurs de risque entrant en jeu dans son développement. En raison de son hétérogénéité, une classification a été établie afin de regrouper les différentes étiologies possibles et d'harmoniser les appellations (*tableau 1*) (15).

Tableau 1 : Classification des sous-types de BPCO, d'après Celli et al. (2022) (15)

Classification		Abréviation	Exemples
Genetic COPD		COPD-G	- Déficit en α -1 antitrypsine - Autres anomalies génétiques
COPD Due to Abnormal Lung Development		COPD-D	- Prématurité - Faible poids à la naissance - Expositions au cours de la grossesse, dans l'enfance ou l'adolescence
Environmental COPD	Cigarette smoking COPD	COPD-C	- Tabagisme actif ou passif - Autres substances
	Biomass and pollution exposure COPD	COPD-P	- Pollution domestique - Pollution atmosphérique - Exposition professionnelle
COPD Due to Infections		COPD-I	- Infections dans l'enfance - Tuberculose - VIH
COPD and Asthma		COPD-A	- Asthme de l'enfant - Asthme sévère non contrôlé
COPD of Unknown Cause		COPD-U	

a) Les facteurs de risque environnementaux

i. Le tabagisme

Considéré comme le facteur de risque majeur le plus connu de BPCO, le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, est associé à plus de 80% des cas en France (3).

La fumée de cigarette est souvent à l'origine des mécanismes physiopathologiques de la maladie, avec un impact à la fois sur le plan inflammatoire mais aussi sur les dommages tissulaires causés au niveau des voies respiratoires. Ainsi, chez les patients fumeurs, sont observés un déclin plus rapide de la fonction respiratoire (objectivée par une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS)) et une mortalité plus importante que chez les non-fumeurs (figure 6) (4).

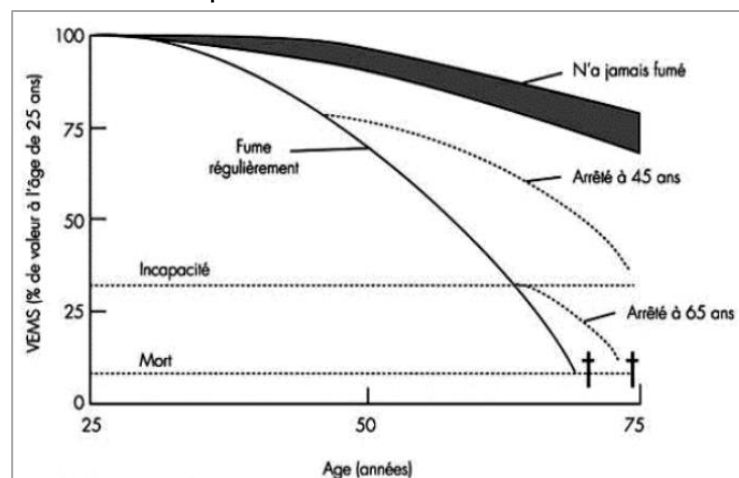


Figure 6 : Variation du VEMS selon l'âge et la consommation de tabac (Graphique traduit d'après Fletcher et al., The natural history of airflow obstruction (BMJ,1977))

ii. Les expositions professionnelles

Une exposition professionnelle prolongée à des produits irritants tels que les produits chimiques, les pesticides, les poussières de métaux ou minérales, les vapeurs et fumées toxiques contribue au développement de la BPCO. Ainsi, les personnes exerçant dans les métiers des mines, de l'agriculture, du bâtiment, de l'industrie chimique etc... sont plus vulnérables (4,16). De ce fait, la BPCO peut être reconnue comme maladie professionnelle pour une liste établie d'activités professionnelles à risque (*Annexe 1*) (17).

iii. La pollution environnementale.

La pollution atmosphérique, via les particules fines (PM_{2,5}) et les gaz à effet de serre, n'est pas à négliger en tant que facteur de risque de BPCO (4,16).

La pollution domestique, notamment avec le chauffage au bois ou au charbon, est également à prendre en compte, en particulier en cas de mauvaise ventilation du domicile (16).

Ces expositions environnementales engendrent un déclin de la fonction respiratoire.

b) Les facteurs de risque infectieux

Les infections favorisent l'inflammation et par conséquent la progression de la BPCO en entretenant les mécanismes vus précédemment.

Elles concernent aussi bien l'adulte que l'enfant. En effet, des infections répétées dans l'enfance peuvent impacter le développement pulmonaire, ce qui favoriserait la maladie une fois adulte (4).

Parmi les infections associées à un risque d'exacerbation de BPCO, les pneumonies à *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Pseudomonas Aeruginosa*, la tuberculose mais aussi le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont souvent cités. Elles fragilisent les défenses immunitaires pulmonaires et les patients sont davantage vulnérables. Dans les stades plus avancés de la maladie, des champignons et moisissures peuvent également coloniser l'appareil respiratoire, tel que *Aspergillus*. Il existe vraisemblablement une susceptibilité individuelle pour chaque germe infectieux dans la colonisation bronchique et les exacerbations de BPCO.

c) Les facteurs génétiques

Outre les facteurs cités ci-dessus, la génétique occupe une place non négligeable dans le développement de la BPCO (4,16). En effet, les patients ayant des antécédents familiaux de BPCO seraient plus sujets à la pathologie. De même, le déficit en enzyme anti-oxydante α -1 antitrypsine, causé par une mutation héréditaire, est le facteur génétique le plus connu à risque de BPCO. Il engendre des dommages au niveau des tissus pulmonaires, favorisant l'obstruction bronchique et l'apparition de la maladie.

d) Autres facteurs de risque non génétiques

D'autres facteurs de risque tels que l'âge, le sexe et le niveau socio-économique auraient aussi une influence sur la pathologie (4,16).

Les patients âgés sont plus à risque avec un déclin physiologique de la fonction pulmonaire. Pour ce qui est du sexe, les données sont variables. Auparavant, la BPCO touchait majoritairement les hommes mais la prévalence tend à s'équilibrer avec les femmes, du fait notamment de l'augmentation du tabagisme chez ces dernières.

Le niveau socio-économique serait également à prendre en compte : plus il est bas, plus la population serait à risque. Il conditionne l'exposition aux différents facteurs de risque environnementaux dont les proportions varient selon l'index socio-démographique des pays (11).

Certains critères associés à la nutrition ont de la même façon été mis en relation avec la notion de BPCO. Ainsi, un régime diététique inadéquat, un déficit en vitamine D, la sédentarité ou un indice de masse corporelle (IMC) faible favoriseraient le risque de BPCO.

Les expositions dans l'enfance sont aussi à rattacher au risque de développer la maladie. Il est important de considérer la notion d'infections récurrentes ou d'asthme dans l'enfance qui conduirait à une fonction pulmonaire plus fragile à l'âge adulte. L'exposition au tabagisme actif ou passif (y compris lors de la grossesse) ou à la pollution ont également un impact néfaste.

e) Les évolutions de la fonction pulmonaire : de son développement à son vieillissement

L'évolution des connaissances sur la BPCO impose une réévaluation de la définition nosologique de cette maladie afin de pallier à toute confusion et améliorer la recherche. Ainsi, plusieurs termes sont actuellement utilisés (4) :

- BPCO précoce : difficile à définir, utilisée uniquement à des fins expérimentales.
- BPCO légère : décrit plutôt la sévérité de l'obstruction du flux d'air mesurée par spirométrie.
- BPCO du sujet jeune : correspond à une BPCO touchant les populations âgées de 20 à 50 ans. Elle peut être associée à des anomalies pulmonaires structurelles et physiologiques significatives.
- Pré-BPCO : définition plus récente caractérisant les patients présentant une symptomatologie respiratoire et / ou des anomalies respiratoires structurelles et / ou physiologiques mais en l'absence de TVO caractérisée lors de la spirométrie.
- *PRISm (Preserved Ratio Impaired Spirometry)* : concept se définissant par un VEMS < 80% sans TVO.

4) Les comorbidités

Chez les patients atteints de BPCO, la présence de comorbidités est fréquente, principalement en raison du vieillissement de la population. En cas de 2 maladies chroniques associées ou plus, chacune étant considérée de même importance, les patients seront qualifiés de multimorbides (*figure 7*) (18). Souvent les mécanismes physiopathologiques ou les facteurs de risque sont partagés entre les comorbidités. La coexistence de ces maladies, largement décrite dans la littérature (4,18,19), impacte le diagnostic et l'évolution de la BPCO et inversement.

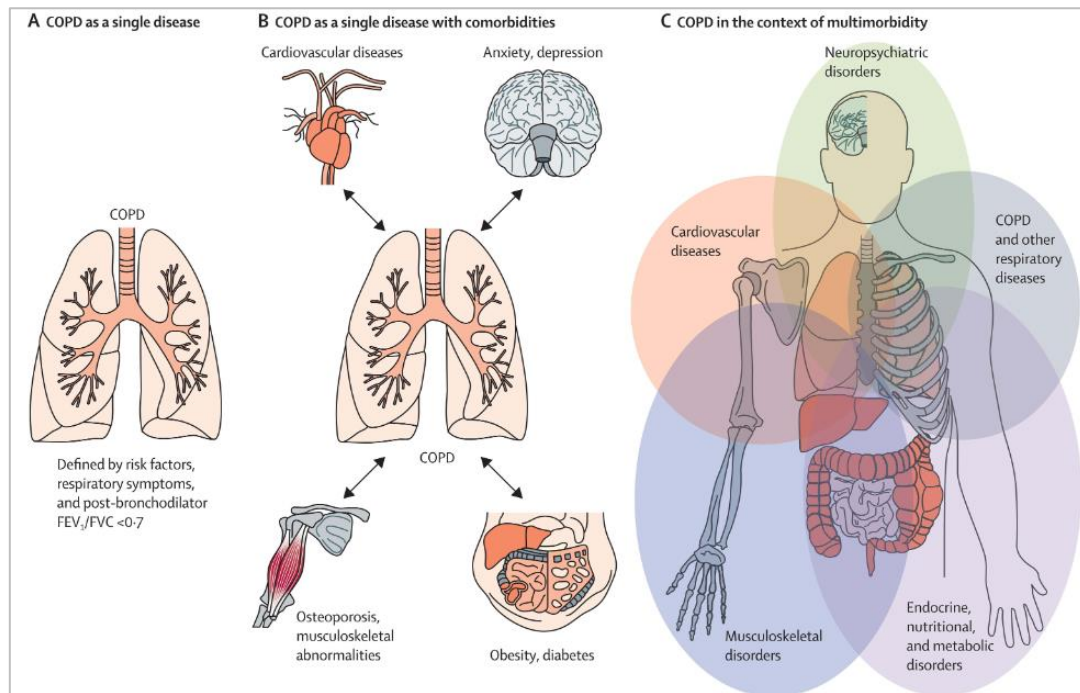


Figure 7 : Représentation de la BPCO et des comorbidités, intégrant la notion de multimorbidité, d'après Xiang et al. (19)

a) Comorbidités cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. Elles sont fréquentes chez les patients atteints de BPCO dont elles augmentent la morbi-mortalité. De nombreux facteurs de risque communs sont identifiés tels que le tabac, l'âge, l'hypoxie. De même, certains mécanismes pathologiques se rejoignent, particulièrement l'inflammation et le stress oxydatif, qui provoquent des dommages vasculaires favorisant la survenue d'événements cardiovasculaires. Inversement, en cas d'atteintes cardiovasculaires, les symptômes de la BPCO peuvent s'aggraver.

b) Comorbidités respiratoires

Chez les patients BPCO, plusieurs pathologies respiratoires peuvent coexister. En cas d'asthme associé, il s'agit d'un syndrome de chevauchement asthme – BPCO ; tandis qu'un syndrome « *overlap* » désigne l'association de BPCO, d'asthme et d'un syndrome d'apnée du sommeil. Les cancers du poumon, de diagnostic souvent tardif, ont également été mis en relation avec la BPCO. Ils seraient notamment en lien avec la sévérité des lésions d'emphysème. Le tabagisme, l'inflammation chronique et la génétique, facteurs communs à la BPCO, interviennent dans le développement des cancers pulmonaires.

c) Autres comorbidités

Parmi les autres comorbidités extra-pulmonaires, le diabète fait également partie des plus répandues. La sévérité du diabète et l'hyperglycémie chronique impactent négativement la fonction pulmonaire. Les facteurs de risque partagés avec la BPCO sont par exemple le tabagisme, la sédentarité, le régime diététique ou encore l'inflammation causée par l'hyperglycémie.

En outre, les maladies chroniques comme la BPCO contribuent au développement de troubles psychologiques tels que l'anxiété ou la dépression, notamment par l'impact sur la qualité de vie des patients. Une étude a montré que les patients atteints de BPCO étaient 3 fois plus disposés à souffrir d'anxiété ou de dépression (20). A leur tour, ces troubles, souvent ignorés, peuvent avoir un effet néfaste sur la BPCO particulièrement au niveau de l'adhésion thérapeutique.

Dans la catégorie des troubles musculosquelettiques, l'ostéoporose est une comorbidité fréquente des patients BPCO. Les facteurs de risque associés sont notamment un déficit en vitamine D, un régime nutritionnel pauvre, un IMC bas et toujours le tabagisme. De plus, la balance ostéoblastes / ostéoclastes impliquée dans le remodelage osseux se retrouve perturbée et penche au profit de la résorption osseuse favorisant ainsi la déminéralisation et le risque de fractures, typique de l'ostéoporose.

Enfin, le reflux gastro-œsophagien peut être à l'origine de l'aggravation des symptômes de la BPCO. Cela serait lié à l'irritation et à l'augmentation de la bronchoconstriction causées par le reflux.

5) Symptomatologie de la BPCO

a) Symptomatologie classique de la BPCO

Les principaux signes cliniques de la BPCO sont non spécifiques et souvent négligés :

- Des signes respiratoires (4) :
 - o Dyspnée chronique et progressive, quel que soit le stade de la maladie (à l'effort et / ou au repos), parfois avec sifflement et sensation d'oppression thoracique ;
 - o Toux chronique, souvent premier symptôme de la BPCO ;
 - o Expectorations possibles, liée à l'hypersécrétion de mucus ;
A ce titre, la présence de crachats pendant 3 mois durant 2 années consécutives constitue la définition de la bronchite chronique, considérée comme un des phénotypes de la BPCO.
- Une altération de l'état général, fatigue, perte de poids ou anorexie.

Ces symptômes s'aggravent progressivement jusqu'à impacter la qualité de vie des patients.

Ainsi, l'échelle du *Medical Research Council* modifiée (mMRC) permet d'évaluer différents stades de dyspnée, selon la sévérité de l'atteinte respiratoire et l'impact sur les activités quotidiennes (*tableau 2*) (21) :

Tableau 2 : Echelle de dyspnée mMRC

Stade de dyspnée	Symptômes
Stade mMRC 0	Dyspnée lors d'un effort soutenu.
Stade mMRC 1	Dyspnée lors d'une marche rapide à plat ou en pente.
Stade mMRC 2	Dyspnée lors d'une marche sur terrain plat en suivant quelqu'un du même âge.
Stade mMRC 3	Dyspnée nécessitant l'arrêt pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres de marche sur terrain plat.
Stade mMRC 4	Dyspnée au moindre effort.

b) Symptomatologie en cas d'exacerbations aiguës de BPCO

Les patients porteurs de BPCO peuvent présenter des épisodes aigus d'exacerbations jusqu'alors définis comme étant « des épisodes transitoires d'aggravation de toux, d'expectoration, de dyspnée et conduisant à une modification thérapeutique (augmentation des bronchodilatateurs pendant plus de 24 heures ou ajout d'un traitement supplémentaire) » (17).

Aujourd'hui, une nouvelle définition a émergé grâce à un groupe de 17 experts (22), décrivant ainsi une exacerbation comme étant « un événement :

- caractérisé par de la dyspnée et / ou de la toux et expectorations qui s'aggravent sur 14 jours ou moins, pouvant s'accompagner d'une tachypnée et / ou d'une tachycardie ;
- qui s'associe souvent à une augmentation de l'inflammation locale ou systémique ;
- causée par une infection des voies aériennes, de la pollution ou une autre agression des voies aériennes. »

Dans cette nouvelle définition, la notion de gravité a été revue, permettant une homogénéisation de son évaluation. En effet celle-ci était jusqu'à présent évaluée *a posteriori* de la prise en charge thérapeutique du patient et classée en 3 catégories :

- légère : augmentation des symptômes contrôlée sans nouveau traitement ;
- modérée : nécessitant une antibiothérapie et / ou une corticothérapie ;
- grave : nécessitant une hospitalisation

Désormais, cette gravité est déterminée au moment de l'évaluation du patient selon différents critères, comme indiqués dans les tableaux 3 et 4 ci-après :

Tableau 3 : Nouveaux critères de gravité pour les exacerbations de BPCO (22)

Critères	Seuil
Dyspnée	Echelle Visuelle Analogique < 5
Fréquence respiratoire	< 24 cycles par minute
Fréquence cardiaque	< 95 battements par minute
Saturation en oxygène	≥ 92% (ET delta ≤ 3% si état basal connu)
CRP	< 10 mg/L
Gaz du sang artériel	pH > 7,35

Tableau 4 : Stades de gravité des exacerbations de BPCO

Gravité de l'exacerbation	Critères
Légère	2 critères parmi les 5 et si pH > 7,35
Modérée	3 critères ou plus parmi les 5 et si pH > 7,35
Sévère	pH < 7,35 et PaCO ₂ > 45 mmHg

Ces épisodes d'exacerbations accélèrent la progression de la pathologie et sont à l'origine de complications telles que la dégradation de la fonction pulmonaire ou des infections secondaires, pouvant conduire à des hospitalisations.

Un cercle vicieux de déconditionnement physique et psychosocial s'installe souvent chez ces patients dont la qualité de vie est fortement impactée. Afin d'évaluer l'état de santé et l'impact sur la vie quotidienne des patients, des questionnaires ont été développés. C'est le cas du questionnaire CAT (COPD Assessment Test) (4,23,24) ci-dessous (figure 8) :

- Un score entre 0 et 9 traduit un impact faible
- Un score entre 10 et 20 traduit un impact moyen
- Un score entre 21 et 30 traduit un impact important
- Un score entre 31 et 40 traduit un impact très important

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

		POINTS
Je ne tousse jamais	0 1 2 3 4 5 Je tousse tout le temps	
Je n'ai pas du tout de glaires (mucus) dans les poumons	0 1 2 3 4 5 J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires (mucus)	
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	0 1 2 3 4 5 J'ai la poitrine très oppressée	
Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essouffé(e)	0 1 2 3 4 5 Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essouffé(e)	
Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi	0 1 2 3 4 5 Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi	
Je ne suis pas inquiet(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	0 1 2 3 4 5 Je suis très inquiet(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires	
Je dors bien	0 1 2 3 4 5 Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	
Je suis plein(e) d'énergie	0 1 2 3 4 5 Je n'ai pas d'énergie du tout	
Le questionnaire CAT (COPD Assessment Test) et le logo sont des marques déposées du laboratoire GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.		SCORE TOTAL

Figure 8 : Questionnaire CAT, issu du site GlaxoSmithKline® (2009) (24)

6) Dépistage et diagnostic de la BPCO

a) Dépistage de la BPCO

De par une méconnaissance de la maladie et la banalisation des symptômes, la BPCO est une pathologie souvent sous et / ou mal diagnostiquée, d'où l'importance de son dépistage. Toute personne de plus de 40 ans présentant au moins un symptôme et / ou un facteur de risque de BPCO devrait être dépistée (17).

Concernant le dépistage des symptômes, il existe également des outils simples tel que l'auto-questionnaire de la Haute Autorité de Santé (HAS) (*figure 9*) (17), auquel trois réponses positives doivent faire confirmer le diagnostic.

Si vous répondez à ces questions, cela aidera à savoir si vous avez une BPCO		
Toussez-vous souvent (tous les jours) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous souvent une toux grasse ou qui ramène des crachats ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Êtes-vous plus facilement essoufflé que les personnes de votre âge ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous plus de 40 ans ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Avez-vous fumé ou fumez-vous* ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Figure 9 : Auto-questionnaire dépistage BPCO, d'après la HAS (2019) (17)

L'ensemble des professionnels de santé, notamment le pharmacien officinal, peut participer au dépistage de la BPCO en identifiant les facteurs de risque et inciter le patient à aller chez son médecin traitant et / ou pneumologue.

b) Diagnostic de la BPCO

Le diagnostic de la BPCO repose sur le triptyque facteurs de risque – symptômes – spirométrie objectivant une obstruction des voies aériennes. Le diagnostic de BPCO est confirmé grâce à la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), dont la spirométrie qui est la principale technique utilisée. Elle se réalise lorsque le patient est stable, hors exacerbation, après administration d'un bronchodilatateur. Cette technique permet de voir s'il y a une variabilité excessive des flux expiratoires chez un patient (c'est-à-dire une bronchomotricité excessive). Le spiromètre va permettre d'objectiver un syndrome obstructif par l'évaluation du VEMS, correspondant au volume d'air expiré pendant la première seconde lors d'une expiration forcée. Ce TVO est défini par le rapport de Tiffeneau : VEMS / capacité vitale forcée (CVF).

En cas de BPCO, ce rapport reste inférieur à 0,7 (ou 70%) malgré l'administration de bronchodilatateurs. Pour un TVO inférieur à 0,7, la BPCO peut être catégorisée selon 4 stades d'obstruction en fonction du VEMS (*tableau 5*) (4) :

Tableau 3 : Classification spirométrique de la BPCO en fonction du VEMS, traduction du rapport GOLD (2024) (4)

Stade	Degré d'obstruction	VEMS*
GOLD 1	Obstruction bronchique légère	VEMS \geq 80%
GOLD 2	Obstruction bronchique modérée	50% \leq VEMS < 80%
GOLD 3	Obstruction bronchique sévère	30% \leq VEMS < 50%
GOLD 4	Obstruction bronchique très sévère	30% > VEMS

*VEMS en % de la valeur prédite

Le diagnostic de la BPCO grâce à la spirométrie présente néanmoins des limites, et ne permet notamment pas de faire pleinement le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies respiratoires tel que l'asthme.

En combinant la spirométrie, les symptômes (évalués par le score *mMRC* ou *CAT*) et les antécédents d'exacerbation, la société *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* a établi une classification afin d'évaluer la sévérité de la BPCO et d'orienter la stratégie thérapeutique. Initialement cotée en ABCD, elle est révisée en 2023 pour devenir la classification GOLD – ABE (*tableau 6*) (4) :

Tableau 4 : Classification GOLD – ABE, d'après le rapport GOLD (2024) (4)

	Score de dyspnée (NYHA ou <i>mMRC</i>) = 0 ou 1 Ou <i>CAT</i> < 10	Score de dyspnée (NYHA ou <i>mMRC</i>) \geq 2 Ou <i>CAT</i> \geq 10
\geq 2 exacerbations modérées sans hospitalisation / an Ou \geq 1 exacerbation avec hospitalisation / an	GROUPE E	
0 ou 1 exacerbation modérée sans hospitalisation / an	GROUPE A	GROUPE B

Outre la spirométrie, d'autres EFR sont réalisables :

- La pléthysmographie qui permet de déterminer le volume gazeux thoracique restant à la fin d'une expiration et d'estimer la résistance des voies aériennes à l'écoulement gazeux.
- La capacité de diffusion pulmonaire ou transfert alvéolo-capillaire des gaz, notamment le CO₂.
- La gazométrie artérielle qui va explorer les pressions partielles en O₂ et CO₂, le pH, les bicarbonates ainsi que la saturation artérielle en oxygène.

Attention aux diagnostics différentiels (tableau 7) :

Tableau 5 : Diagnostics différentiels de la BPCO, traduction du tableau du rapport GOLD (2024) (4)

Diagnostic	Caractéristiques évocatrices
BPCO	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes lentement progressifs - Antécédent de tabagisme ou autre facteur de risque
Asthme	<ul style="list-style-type: none"> - Obstruction du flux d'air variable - Variation des symptômes d'un jour à l'autre - Symptômes aggravés la nuit ou en début de matinée - Allergie, rhinite et / ou eczéma associé - Survient souvent dans l'enfance - Antécédents familiaux d'asthme
Insuffisance cardiaque congestive	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie thoracique montrant un cœur dilaté, un œdème pulmonaire - Test fonctionnels pulmonaires indiquant une restriction du volume mais pas du débit aérien
Bronchiectasie	<ul style="list-style-type: none"> - Importants volumes de crachats purulents - Souvent associé à des infections bactériennes - Radiographie thoracique / Tomodensitométrie montrant une dilatation bronchique
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> - A tout âge - Radiographie thoracique montrant un infiltrat pulmonaire - Confirmation microbiologique - Prévalence locale élevée de tuberculose
Bronchiolite oblitérante	<ul style="list-style-type: none"> - Peut survenir chez l'enfant - Observée après transplantation pulmonaire ou de moelle osseuse - Tomodensitométrie en expiration montrant des zones hypodenses
Panbronchiolite diffuse	<ul style="list-style-type: none"> - Prédominant chez les patients d'origine asiatique - Surtout chez les patients masculins, non-fumeurs - Presque tous sont atteints de sinusite chronique - Radiographie thoracique / Tomodensitométrie montrant de petites opacités nodulaires centrilobulaires diffuses et une hyperinflation

7) Prise en charge de la BPCO

a) Prise en charge de la BPCO stable

Les principaux objectifs de la prise en charge de la BPCO stable sont de réduire les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les complications notamment la survenue des exacerbations, la progression de la maladie soit à long terme la mortalité.

La pathologie en elle-même n'est pas curable. En revanche, il est possible d'agir sur ses multiples facteurs de risque et sur la gestion des symptômes. La prise en charge est variée : à la fois non pharmacologique en agissant sur le mode de vie des patients ; et pharmacologique avec des stratégies thérapeutiques régulièrement mises à jour par les sociétés savantes françaises et internationales (Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) (25) – dernier rapport datant de 2021, GOLD (4) – rapport mis à jour en 2024).

i. Mesures non pharmacologiques

La prise en charge des patients BPCO passe tout d'abord par la gestion des facteurs de risque associés à cette pathologie (4,17).

L'un des principaux facteurs sur lequel il est nécessaire d'agir est le tabagisme. Un arrêt du tabac permettra d'améliorer la qualité de vie non seulement en diminuant les symptômes et la survenue des exacerbations, mais aussi en ralentissant le déclin de la fonction respiratoire donc la progression de la maladie.

L'ensemble des professionnels de santé intervient dans cette démarche d'aide au sevrage tabagique : de l'information des patients à leur orientation vers l'accompagnement adapté, en passant par la prescription de traitements nicotiques de substitution (TNS). Concernant les TNS, de nombreuses formes (patchs, gommes, pastilles à sucer) existent afin de s'adapter au mieux aux besoins du patient. L'éducation thérapeutique du patient et son suivi adapté individualisé sont indispensables pour maintenir le sevrage tabagique et éviter les rechutes.

Les patients doivent également être informés de la nécessité de réduire au maximum les expositions environnementales et professionnelles autant que cela est possible.

De plus, le respect de règles hygiéno-diététiques telles qu'une alimentation équilibrée et une activité physique adaptée contribue à améliorer la qualité de vie des patients BPCO.

Enfin, des stages de réadaptation / réhabilitation respiratoire existent et peuvent être proposés aux patients présentant une dyspnée persistante et des difficultés dans les exercices ou activités de la vie quotidienne. Un suivi par un kinésithérapeute est également utile chez ces patients, autant pour soulager l'encombrement respiratoire que pour favoriser la mobilité donc l'activité physique.

ii. Mesures pharmacologiques

Outre les mesures non pharmacologiques, des traitements médicamenteux sont souvent nécessaires pour traiter les patients souffrant de BPCO.

Différentes classes thérapeutiques entrent en jeu dans la gestion de cette pathologie mais les principaux traitements restent les bronchodilatateurs par voie inhalée. De nombreuses molécules et dispositifs inhalateurs sont commercialisés, les prescripteurs disposent donc d'un large arsenal médicamenteux.

La stratégie thérapeutique **initiale** pour débiter un traitement se base sur les groupes A, B, E cités précédemment, et peut se synthétiser ainsi (*tableau 8*) (4) :

Tableau 6 : Stratégie de prise en charge initiale de la BPCO stable selon la classification GOLD-ABE (2024) (4)

	Score de dyspnée (NYHA ou mMRC) = 0 ou 1 ou CAT < 10	Score de dyspnée (NYHA ou mMRC) ≥ 2 ou CAT ≥ 10
≥ 2 exacerbations modérées sans hospitalisation/ an ou ≥ 1 exacerbation avec hospitalisation/ an	Groupe E	
	Bronchodilatateur β2-mimétiques de longue durée d'action + Bronchodilatateur anticholinergiques de longue durée d'action +- corticoïdes inhalés si PNEo > 300	
	Groupe A	Groupe B
0 ou 1 exacerbation modérée sans hospitalisation/ an	Un bronchodilatateur d'action courte ou longue en monothérapie SABA ou LABA seul	Bronchodilatateur β2-mimétiques de longue durée d'action + Bronchodilatateur anticholinergiques de longue durée d'action LABA + LAMA

*PNEo = Polynucléaires éosinophiles

Une fois les thérapeutiques instaurées, elles doivent être réévaluées régulièrement pour vérifier que les objectifs de traitements sont bien atteints. Parfois, des adaptations sont nécessaires comme changer de molécules en restant dans la même classe thérapeutique ou essayer un autre type de dispositif d'inhalation.

En cas d'inefficacité du traitement, plusieurs paliers peuvent être implémentés, tel que décrit sur l'algorithme de la SPLF (présenté en *Annexe 2*) (25), en fonction de l'action souhaitée sur la dyspnée et / ou les exacerbations.

De ce fait, en cas de persistance de la dyspnée et / ou d'exacerbations sous monothérapie bronchodilatatrice de longue durée d'action, le passage à une bithérapie agoniste sélectif β 2-adrénergique et anticholinergique de longue durée d'action (LABA + LAMA) s'envisage. Si malgré l'incrémentatation la dyspnée est toujours présente, il peut être nécessaire d'essayer d'autres molécules, d'envisager d'autres étiologies, de majorer les mesures non pharmacologiques. Si la bithérapie n'est toujours pas efficace sur les exacerbations, la trithérapie LABA + LAMA + corticostéroïdes inhalés (CSI) est de mise. L'utilisation des macrolides peut également se discuter. A chaque modification de traitements, une réévaluation est à effectuer. Les thérapeutiques peuvent être décrémentées avec prudence en cas d'amélioration.

La vaccination occupe également une place non négligeable afin de protéger des infections notamment pulmonaires (26) :

- Vaccination antigrippale annuelle
- Vaccination antipneumococcique : chez les adultes, elle est effectuée préférentiellement avec le vaccin conjugué 20-valent (VPC-20) PREVENAR 20® ou, à défaut, avec la séquence VPC13-VPP23
- Vaccination anti-SARsCOV2, à l'automne avec une dose recommandée au printemps. Les vaccins à ARN messager seront utilisés préférentiellement (COMIRNATY® ou, à défaut, NUVAXOVID®)

Dans les formes les plus avancées de BPCO, le stade d'insuffisance respiratoire peut être atteint, pouvant nécessiter la mise du patient sous oxygénothérapie longue durée.

De plus, 10 à 40% des patients atteints de BPCO peuvent présenter un profil inflammatoire de type 2 (plutôt hyperéosinophilique). Dans ce contexte, des biothérapies ciblant ces processus inflammatoires ont été étudiées dans la BPCO modérée à sévère chez des patients avec un profil exacerbateur fréquent (modéré à sévère). Le benralizumab (FASENRA®) n'a pas démontré d'effet significatif sur la réduction annuelle du taux d'exacerbation (27) tandis que le mépolizumab (NUCALA®)

semble avoir un effet positif sur la réduction des exacerbations pour des patients avec des taux d'éosinophiles sanguins supérieurs à 150/mm³ (28). Plus récemment, un bénéfice clinique a été démontré sur les exacerbations avec l'utilisation du dupilumab (DUPIXENT®), chez des patients BPCO présentant un taux d'éosinophiles sanguins supérieurs à 300/mm³ (29). Néanmoins, l'exploration de ces biothérapies est toujours en cours. Il n'existe à ce jour aucune autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la BPCO.

b) Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO

En reprenant les 3 stades d'exacerbations aiguës de BPCO cités précédemment, la prise en charge peut être stratifiée comme suit :

- Exacerbation légère : traitement par bronchodilatateurs de courte durée d'action ;
- Exacerbation modérée : prise en charge en ambulatoire avec traitement par bronchodilatateurs de courte durée d'action et corticostéroïdes oraux pour une courte durée +/- association d'antibiotiques ;
- Exacerbation sévère : nécessitant souvent une hospitalisation avec prise en charge par corticothérapie, nébulisation de bronchodilatateurs, anti-infectieux (notamment antibiothérapie).

c) BPCO et polymédication

Comme évoqué précédemment, la BPCO est considérée non pas comme une maladie isolée mais plutôt comme un syndrome avec atteintes multi-organiques et multimorbidités. Cette association de plusieurs maladies chroniques complexifie la prise en charge notamment en augmentant le nombre de médicaments à prendre par le patient.

La polymédication (étymologie grecque : « *poly* » = plusieurs et « *pharmaca* » = médication), définie comme l'administration quotidienne de 5 médicaments ou plus de façon simultanée, est fréquente chez les patients âgés (de plus de 65 ans), souvent polypathologiques (30). Pour 10 médicaments ou plus, elle sera qualifiée d'excessive. A cette polymédication peut également s'ajouter la notion d'automédication, c'est-à-dire la prise de médicaments hors prescription, parfois très présente chez certains patients, d'où l'importance de l'explorer lors des entretiens.

Afin d'évaluer la complexité de la prise en charge thérapeutique des patients, l'index de complexité du régime médicamenteux (*Medication Regimen Complexity Index = MRCI*) a été développé (31). Il s'agit d'un score en 65 items répartis selon trois domaines (*Annexe 3*): la forme galénique du traitement, sa posologie et les instructions potentielles liées à son administration. A chaque item correspond un score. Plus le score total est élevé, plus le régime médicamenteux du patient est complexe.

La multiplicité des traitements impacte également l'adhésion thérapeutique du patient. D'après l'OMS, celle-ci se définit comme la « mesure dans laquelle le comportement d'une personne - prise de médicaments, suivi d'un régime alimentaire, et / ou modifier son mode de vie - correspond aux recommandations convenues avec un prestataire de soins de santé » (32). En tant que professionnel de santé, il est important d'évaluer les facteurs potentiels de mauvaise adhésion.

Rendre le patient acteur de sa santé est un élément essentiel de la prise en charge. Pour cela, il doit tout d'abord être informé sur sa pathologie pour en comprendre les tenants et les aboutissants. En ce qui concerne les patients BPCO, les points les plus importants de l'éducation thérapeutique sont :

- La notion de facteurs de risque, particulièrement l'impact négatif du tabac ;
- La différence entre le traitement de fond de la BPCO, à prendre quotidiennement *versus* le traitement de crise à administrer en cas de besoin ;
- L'éducation à l'utilisation des dispositifs inhalateurs (nombreux et variés) via des entretiens pharmaceutiques ciblés individualisés.

Ces entretiens pharmaceutiques, définis par la SFPC comme un « échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » (33), constituent une activité de pharmacie clinique bien développée dans les services hospitaliers de pneumologie. Ils tendent à se développer en ville mais sont encore limités. Une mauvaise compréhension et utilisation des dispositifs inhalateurs représente une des principales causes d'échec thérapeutique dans la BPCO, d'autant plus que certains patients en possèdent plusieurs et cumulent les techniques de prise. Aujourd'hui, avec le développement des bi- et trithérapies, la prescription de ces associations est à privilégier pour faciliter les prises du patient.

L'enjeu causé par la polymédication pose question de son implication dans l'aggravation de certaines pathologies chroniques. Dans cette revue systématique, l'intérêt est porté sur son lien potentiel avec la survenue d'exacerbation de BPCO.

II - MATÉRIELS ET MÉTHODES

1) Revue systématique de la littérature : Méthodologie PRISMA

Pour mener au mieux cette revue systématique de la littérature, il a été choisi de suivre le guide méthodologique PRISMA (= *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (34). Cette méthode regroupe un ensemble d'éléments qu'il est recommandé d'intégrer dans un travail étiqueté comme étant une revue systématique (*figure 10*). Cela permet d'être le plus exhaustif et transparent possible mais également de juger de la qualité et de la reproductibilité du travail. Chaque étape a pu être suivie grâce aux 27 items de la liste de contrôle (*check-list*) PRISMA (disponible en *Annexe 4*) (35,36).

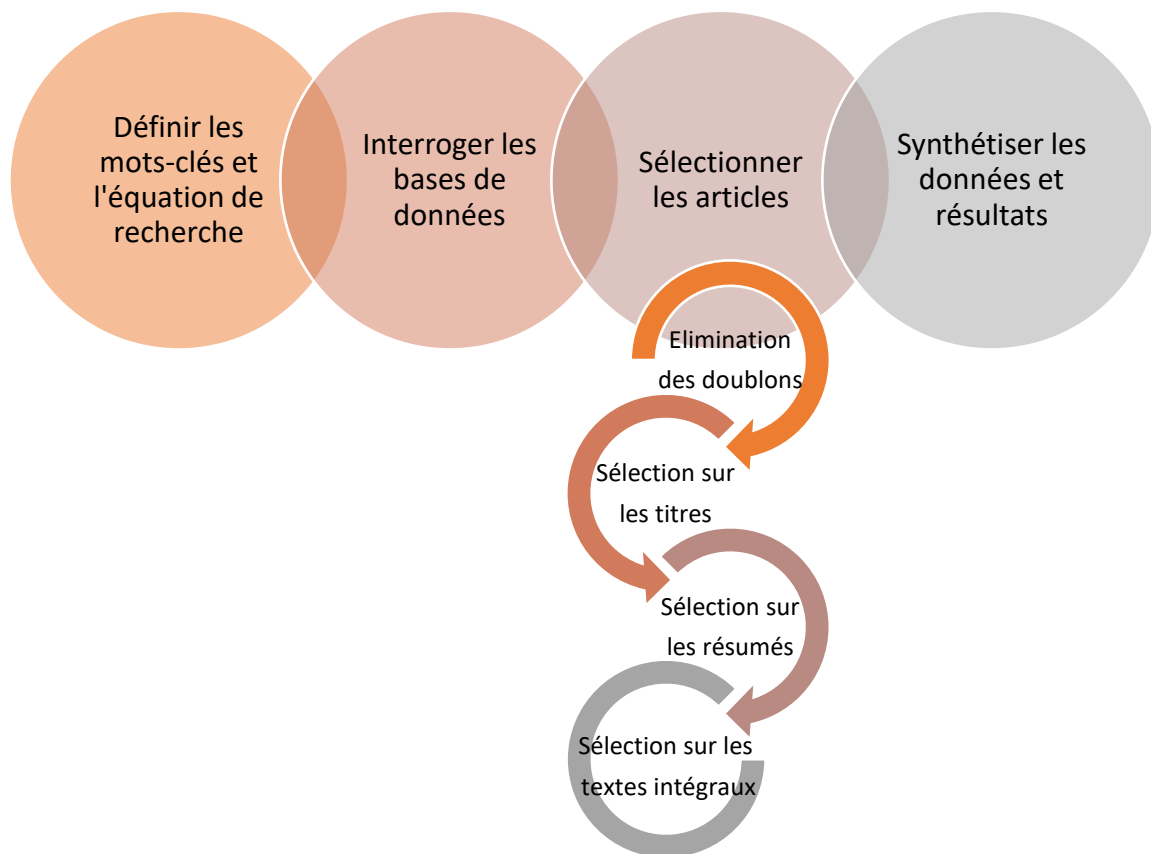


Figure 10 : Schématisation de la méthodologie PRISMA

Les références issues de la littérature blanche (publications dans des revues scientifiques) et grise (thèses, mémoires, congrès scientifiques) ont été considérées.

2) Définition de la question de recherche : critères P.I.C.O.

La question de recherche doit être clairement définie. Les critères P.I.C.O. (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) (37) ont été utilisés pour la poser :

- *Patient* : patients adultes atteints de BPCO, quel que soit le stade de la maladie
- *Intervention* : exposition à la polymédication
- *Comparison* : critère non recherché
- *Outcome* : survenue d'exacerbation de BPCO

Ainsi, la question de recherche peut se formuler de cette façon : « Les patients atteints de BPCO exposés à la polymédication, et à l'adhésion thérapeutique qui en découle, sont-ils plus à risque de survenue d'exacerbation ? »

3) Stratégie de recherche

a) Bases de données utilisées

Les recherches ont été effectuées du 19 avril au 03 juin 2024 dans trois bases de données scientifiques : Embase[®], Medline[®] (via Pubmed[®]) et Web Of Science[®]. Les recherches ont débuté dans Embase[®], base de données davantage orientée pharmacologie. Cela a permis de tester différents mots-clés, différentes combinaisons afin d'obtenir l'équation la plus adaptée au sujet.

Dans un deuxième temps, les données issues de la littérature grise ont également été explorées. Les thèses et mémoires de pharmacie et de médecine sur les sites Pépite[®], Sudoc[®] ou thèses.fr ainsi que les publications présentées lors de congrès scientifiques ont été considérées. Parmi les différents congrès, ont été retenus les congrès pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), de l'*European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)* ou d'Hopipharm (congrès francophone de pharmacie hospitalière). Pour le côté médical, le Congrès de Pneumologie de Langue Française (CPLF) a été consulté.

b) Définition des mots-clés et de l'équation de recherche

Trois mots-clés ont été utilisés pour la recherche des concepts : « *COPD* », « *polypharmacy* » / « *polymedication* » et « *exacerbation* ». Ils ont servi de base pour la création des trois blocs de l'équation de recherche (*figure 11*) qui ont ensuite été élargis avec cohérence afin d'être les plus exhaustifs possibles.

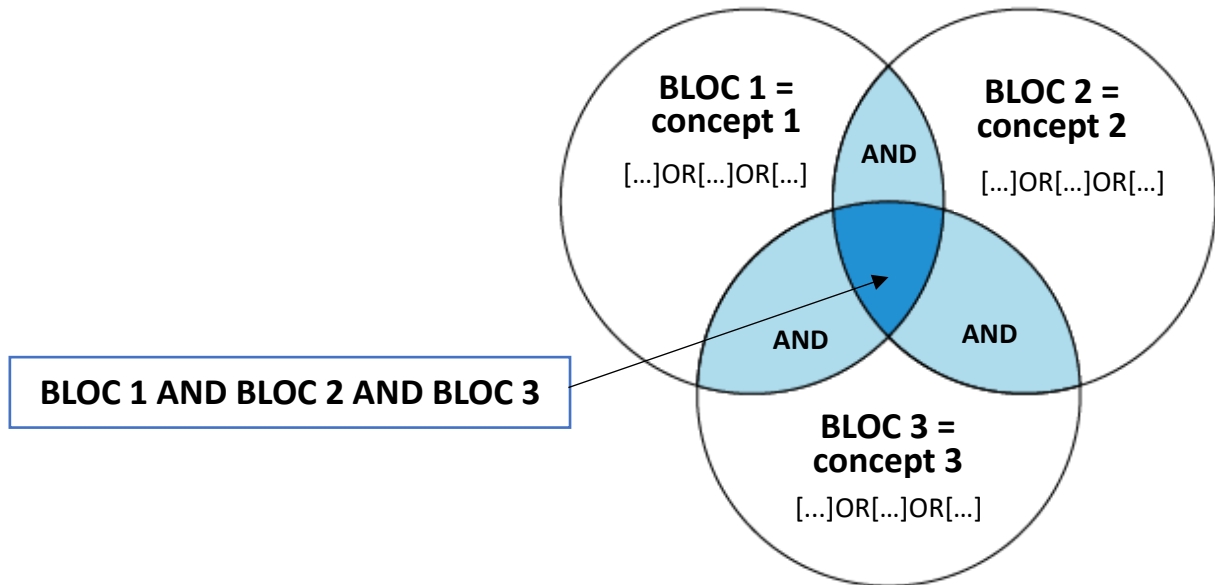


Figure 11 : Schématisation d'une équation de recherche bibliographique

Pour traduire les mots-clés et trouver des synonymes ou des termes liés (*tableau 9*), les thésaurus de chaque base de données ont été utilisés lorsque cela était possible :

- le *Emtree*, système d'indexation d'Embase®
- les *MeSH (Medical Subject Heading) Terms*, système d'indexation de Medline®

Tableau 7 : Première recherche de mots-clés selon chaque concept du sujet.

Concept 1 : BPCO	Concept 2 : Polypharmacie	Concept 3 : Exacerbation
<ul style="list-style-type: none"> - COPD - Chronic obstructive lung disease - Chronic obstructive lung diseases - Pulmonary disease, chronic obstructive - Chronic obstructive airway disease 	<ul style="list-style-type: none"> - Polypharmacy - Polymedication 	<ul style="list-style-type: none"> - Exacerbation(s) - Disease exacerbation - Disease progression - Symptom Flare Up(s) - Symptom Flaring Up(s) - Acute Symptom Flare(s) - Symptom Exacerbation(s) - Symptom Exaggeration(s) - Symptom Increase - Symptom Magnification(s) - Symptom Worsening

Plusieurs tests de combinaison ont permis d'examiner l'intérêt de sélectionner ou non les termes ci-dessus dans l'équation de recherche. Certains synonymes ont été éliminés et la recherche a été élargie en intégrant la notion d'adhésion thérapeutique chez les patients polymédiqués au concept de « polypharmacie ». En effet, la complexité du traitement médicamenteux peut concourir à l'inobservance thérapeutique, notamment des traitements respiratoires, entraînant ainsi des complications, voire des exacerbations de BPCO. Les termes associés à ce mot-clé ont donc été ajoutés à la stratégie de recherche.

Ci-dessous, le tableau décrivant la stratégie de recherche finale avec traduction de l'équation dans chacune des trois bases de données (*tableau 10*).

A noter que les références bibliographiques des articles finaux inclus seront analysées et ajoutées à la revue en cas de réponse à la question de recherche.

En parallèle, la littérature grise a été étudiée en consultant des thèses et mémoires de médecine et pharmacie sur les sites Pépité[®], Sudoc[®] ou thèses.fr. Les concepts initiaux « BPCO », « polymédication » et « exacerbation » ont été recherchés. De même, les travaux présentés lors des congrès scientifiques cités précédemment ont été consultés avec ces mêmes mots-clés, en français ou en anglais selon la langue du congrès.

Tableau 8 : Equation de recherche traduite dans les bases de données

Légende : * = troncature pour remplacer une ou plusieurs lettres / AB = abstract = résumé / AK = Author Keywords (mots-clés auteur) / exp = mots-clés explosés (recherche des références indexées avec ce terme et celles indexées avec les termes spécifiques en-dessous dans l'arborescence) / TI = title = titre / ti,ab = recherche dans titre et abstract

	Embase®	Medline®	Web of Science®
BLOC 1	('chronic obstructive lung disease'/exp OR copd:ti,ab)	("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR "COPD"[Title/Abstract] OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract])	(TI=("chronic obstructive lung disease") OR AB=("chronic obstructive lung disease") OR AK=("chronic obstructive lung disease") OR TI=("copd") OR AB=("copd") OR AK=("copd"))
BLOC 2	('polypharmacy'/exp OR 'patient compliance'/exp)	("Polypharmacy"[Title/Abstract] OR ("Treatment Adherence and Compliance"[MeSH Terms] OR "compliance"[Title/Abstract] OR "adherence"[Title/Abstract]) OR "Polypharmacy"[MeSH Terms])	(TI=("polypharmacy") OR AB=("polypharmacy") OR AK=("polypharmacy") OR TI=("compliance") OR AB=("compliance") OR AK=("compliance") OR TI=("adherence") OR AB=("adherence") OR AK=("adherence"))
BLOC 3	('acute exacerbation'/exp OR 'acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'acute exacerbation of chronic obstructive lung disease'/exp OR 'acute exacerbation chronic obstructive lung disease'/exp OR 'acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'acute respiratory failure'/exp OR 'disease exacerbation'/exp OR 'aggravation'/exp OR 'exacerbation'/exp)	("Disease Progression"[MeSH Terms] OR "aggravat*"[Title/Abstract] OR "exacerbat*"[Title/Abstract] OR "acute respiratory failure"[Title/Abstract])	(TI=("Disease Progression") OR AB=("disease progression") OR AK=("disease progression") OR TI=(aggravat*) OR AB=(aggravat*) OR AK=(aggravat*) OR TI=(exacerbat*) OR AB=(exacerbat*) OR AK=(exacerbat*) OR TI=("acute respiratory failure") OR AB=("acute respiratory failure") OR AK=("acute respiratory failure"))

	Embase®	Medline®	Web of Science®
Equation finale	<p>('chronic obstructive lung disease'/exp OR copd:ti,ab) AND ('polypharmacy'/exp OR 'patient compliance'/exp) AND ('acute exacerbation'/exp OR 'acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'acute exacerbation of chronic obstructive lung disease'/exp OR 'acute exacerbation chronic obstructive lung disease'/exp OR 'acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease'/exp OR 'acute respiratory failure'/exp OR 'disease exacerbation'/exp OR 'aggravation'/exp OR 'exacerbation'/exp)</p>	<p>("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR "COPD"[Title/Abstract] OR "chronic obstructive pulmonary disease"[Title/Abstract]) AND ("Polypharmacy"[Title/Abstract] OR ("Treatment Adherence and Compliance"[MeSH Terms] OR "compliance"[Title/Abstract] OR "adherence"[Title/Abstract]) OR "Polypharmacy"[MeSH Terms]) AND ("Disease Progression"[MeSH Terms] OR "aggravat*" [Title/Abstract] OR "exacerbat*" [Title/Abstract] OR "acute respiratory failure"[Title/Abstract])</p>	<p>(TI=("chronic obstructive lung disease") OR AB=("chronic obstructive lung disease") OR AK=("chronic obstructive lung disease") OR TI=("copd") OR AB=("copd") OR AK=("copd")) AND (TI=("polypharmacy") OR AB=("polypharmacy") OR AK=("polypharmacy") OR TI=("compliance") OR AB=("compliance") OR AK=("compliance") OR TI=("adherence") OR AB=("adherence") OR AK=("adherence")) AND (TI=("Disease Progression") OR AB=("disease progression") OR AK=("disease progression") OR TI=(aggravat*) OR AB=(aggravat*) OR AK=(aggravat*) OR TI=(exacerbat*) OR AB=(exacerbat*) OR AK=(exacerbat*) OR TI=("acute respiratory failure") OR AB=("acute respiratory failure") OR AK=("acute respiratory failure"))</p>

c) Sélection et extraction des références

i. Critères d'éligibilité

Pour effectuer la recherche bibliographique, aucune limite de dates de publication ou de zones géographiques n'a été fixée. Aucun filtre n'a été appliqué concernant le type d'article au lancement des équations mais les revues systématiques de la littérature ont par la suite été écartées.

Les critères d'inclusion ou d'exclusion des articles sont détaillés dans le tableau suivant (*tableau 11*) :

Tableau 9 : Liste des critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Articles en langue française, anglaise ou espagnole	Articles dans une autre langue que celles des critères d'inclusion
Population humaine	Population animale
Âge \geq 18 ans	Âge $<$ 18 ans
Articles évoquant la notion de polymédication de manière générale, avec implication dans les exacerbations de BPCO	Articles ne mentionnant pas la BPCO
	Articles mentionnant uniquement les traitements spécifiques de la BPCO*
Accès suffisant (texte intégral disponible)	Absence de textes intégraux
	Revue systématique de la littérature**

* Traitements pharmacologiques spécifiques de la BPCO mentionnés dans le chapitre "Prise en charge de la BPCO"

**Concernant les revues systématiques de la littérature, la synthèse bibliographique de chaque revue exclue a été prise en considération.

Pour l'interrogation de la littérature grise, aucune limite de dates n'a été appliquée dans la recherche des thèses et mémoires. La consultation des différents congrès a été possible selon leurs archives à disposition :

- SFPC : archives un an sur deux de 2018 à 2024
- Hopipharm : archives annuelles de 2012 à 2024
- EAHP : archives annuelles de 2010 à 2024
- CPLF : archives annuelles de 2019 à 2024 (exclusion de l'année 2021 car non disponible)

ii. Méthodologie d'extraction des références

Les données ont été incorporées dans une bibliothèque partagée du logiciel de bibliographie Zotero® pour procéder à l'étape de dédoublement.

Un flux RSS (*Really Simple Syndication*) a été créé sur Medline® (le 19/04/2024), via l'équation de recherche, afin d'alerter en cas de publication de nouvel article répondant à la requête durant la phase de recherche. Cette démarche n'étant pas réalisable sur Embase® et Web Of Sciences®, l'équation a donc été relancée manuellement dans ces 2 bases aux dates de recherche.

Les articles ont ensuite été importés dans l'outil Rayyan® conçu pour aider à la réalisation des revues systématiques de la littérature. Un *screening* des articles en double aveugle par deux lecteurs (*A.C. et M.P.*) a été réalisé. La sélection a d'abord été menée sur les titres et résumés, puis sur lecture du texte intégral. En cas de désaccord, un troisième relecteur a été sollicité (*M.M.*).

d) Etude des articles inclus

A l'issue de l'étape de sélection, les critères retenus pour analyser les articles sont les suivants :

- Référence : auteur principal, année de publication et référence bibliographique automatisée
- Pays où se déroule l'étude
- Type et durée d'étude
- Objectif(s) de l'étude
- Thématique(s) abordée(s), en rapport avec la question de recherche : polymédication et / ou adhésion
- Population concernée (sexe, âge, stade BPCO selon *GOLD*)
- Principaux résultats
- Limite(s) de l'étude
- Conclusion

En revanche, le risque de biais de chaque étude et la qualité des articles n'ont pas été évalués.

III – RÉSULTATS

1) Sélection des articles

Les différentes étapes de la revue systématique sont décrites dans la frise chronologique ci-dessous (figure 12) :

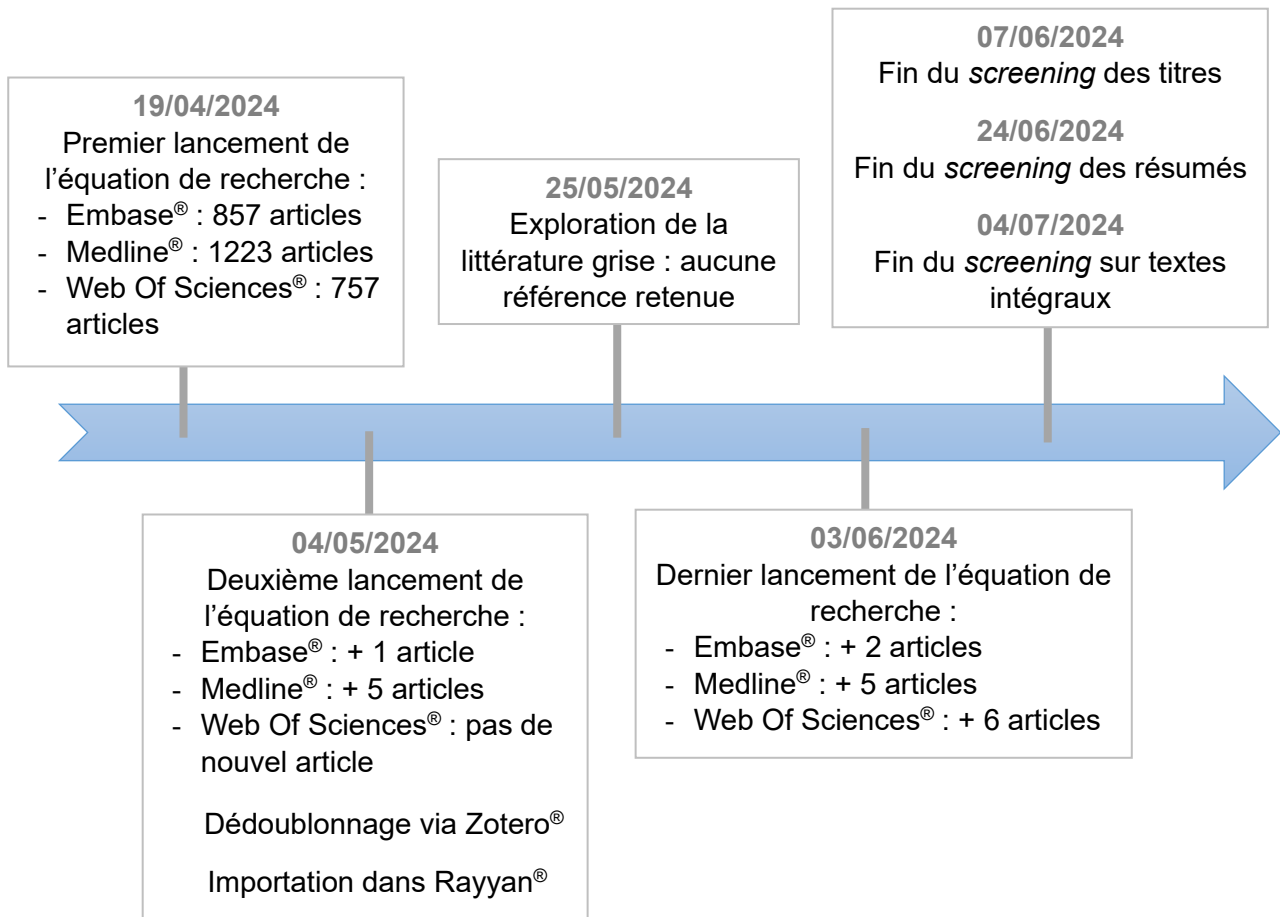


Figure 12 : Frise chronologique des étapes de la revue de littérature

La première importation sur Zotero®, le 19 avril 2024, a fait apparaître des articles dits rétractés. Il s'agit d'articles considérés comme non valides qui ont été déréférencés des bases de données. Ces articles sont donc exclus d'office.

Le 04 mai 2024, l'équation de recherche a été lancée une deuxième fois dans chaque base permettant de sortir 6 nouveaux articles.

Après dédoublonnage dans Zotero®, les références ont été importées dans Rayyan® afin de procéder au *screening*. Ce site a permis de détecter de nouveaux doublons, non ciblés sur Zotero®.

Le 03 juin 2024, une dernière recherche a été effectuée, ajoutant 13 articles à ceux déjà importés. Seules 6 de ces nouvelles références n'étaient pas des doublons et ont été ajoutées.

Concernant l'exploration de la littérature grise, qu'il s'agisse des thèses et mémoires ou des congrès scientifiques, aucun travail ne répondait clairement au sujet. Il en est de même pour les synthèses bibliographiques des articles inclus. Par conséquent, aucune référence supplémentaire n'a été retenue.

Sur les 1 890 références initiales (après dédoublonnage), 165 ont été retenues sur lecture du titre, puis 73 sur lecture du résumé. Le troisième collaborateur (*M.M.*) a dû intervenir pour 15 conflits de titres, 5 conflits de résumés et 5 conflits de textes entiers. Au total, 9 références ont été incluses dans cette revue systématique de la littérature après lecture du texte intégral.

Ci-dessous est présenté le diagramme de flux de sélection des références à inclure dans la revue systématique de la littérature (figure 13) :

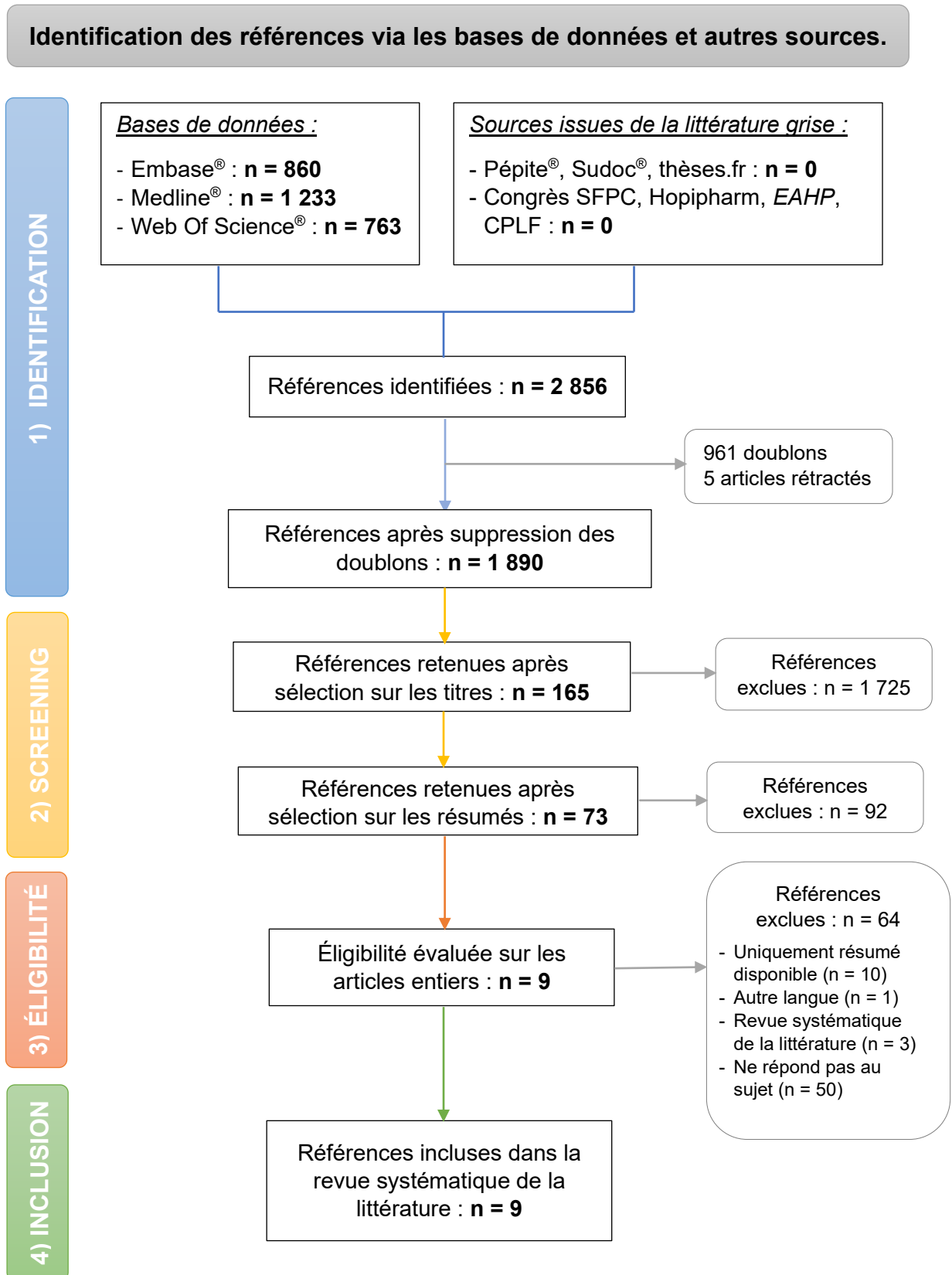


Figure 13 : Diagramme de flux de sélection des références selon la méthodologie PRISMA (35)

2) Analyse des articles

Afin d'analyser au mieux les données, les résultats ont été organisés comme suit :

- Un premier tableau de synthèse (*tableau 12*) présentant les caractéristiques des références incluses : le pays où se déroule l'étude ou le pays de rédaction de l'article, le type et la durée d'étude, le ou les objectifs et les thèmes abordés en rapport avec la question de recherche : polymédication et / ou adhésion thérapeutique.
- Un second tableau (*tableau 13*) avec un descriptif plus détaillé des articles : la population étudiée, les principaux résultats pertinents de chaque étude pour répondre à la question de recherche, les limites des études et la conclusion des auteurs.

Les articles retenus à l'issue de la lecture intégrale s'étendent sur une période de 2012 à 2023 (dont une majorité d'articles récents) et sont tous rédigés en anglais. La plupart des études sont observationnelles (38–42) et leur durée varie de 2 à 50 mois. Les origines géographiques sont diverses :

- Européenne (n = 5) : Grèce (n = 2), Royaume-Uni (n = 1), Roumanie (n = 1), Espagne (n = 1)
- Asiatique (n = 2) : Thaïlande (n = 1) et Chine (n = 1)
- Américaine (n = 1) : États-Unis
- Et Océanique (n = 1) : Australie

Tableau 10 : Présentation des caractéristiques des études incluses

Légende : BPCO = Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, EABPCO = Exacerbation aiguë de BPCO, FDR = Facteur de risque, MRCI = Medication Regimen Complexity Index

Référence	Pays	Type d'étude	Durée de l'étude	Objectif de l'étude	Polymédication	Adhésion thérapeutique
<i>Chalitsios et al.</i> (2023) (38)	Royaume-Uni	Etude observationnelle rétrospective monocentrique	Donnée manquante	Identifier un lien entre la polymédication sédatrice et les exacerbations de maladies respiratoires chroniques.	✓	X
<i>Ratanadadas et al.</i> (2021) (39)	Thaïlande	Etude observationnelle prospective monocentrique	7 mois	Identifier les hospitalisations liées aux médicaments et leur association avec l'auto-administration des médicaments.	✓	✓
<i>Hogea et al.</i> (2020) (5)	Roumanie	Donnée manquante	Donnée manquante	Présenter les FDR et déclencheurs les plus courants des exacerbations de BPCO et discuter de leur importance selon le degré de gravité de l'exacerbation.	✓	Uniquement sur les traitements de la BPCO
<i>He et al.</i> (2023) (40)	Chine	Observationnelle prospective de cohorte multicentrique (173 hôpitaux) Echelle nationale	50 mois	Étudier l'association entre le score <i>MRCI</i> et l'adhésion aux traitements ainsi que les résultats cliniques.	✓	✓ (Mais orienté traitements de la BPCO)
<i>Ierodiakonou et al.</i> (2021) (43)	Grèce	Transversale	2 mois	Identifier les caractéristiques cliniques et les résultats de la polypharmacie. Étudier la relation entre la polypharmacie, l'état de santé et les exacerbations. Évaluer la prévalence des médicaments inappropriés, le risque d'effets indésirables et les interactions médicamenteuses chez les patients atteints de BPCO.	✓	✓

<i>Negewo et al.</i> (2017) (44)	Australie	Transversale	Donnée manquante	Explorer les relations entre la charge médicamenteuse dans la BPCO et les résultats cliniques.	✓	X
<i>Alexopoulos et al.</i> (2015) (41)	Grèce	Observationnelle, multicentrique, transversale Echelle nationale	6 mois	Évaluer la fréquence et les FDR des EABPCO, des hospitalisations et des admissions dans les unités de soins intensifs.	✓	✓
<i>Díez-Manglano et al.</i> (2014) (42)	Espagne	Observationnelle, multicentrique, transversale	24 mois	Déterminer la prévalence de la polypharmacie chez les patients hospitalisés pour une EABPCO, ainsi que les facteurs associés à cette polypharmacie	✓	✓
<i>Marcum et al.</i> (2012) (45)	Etats-Unis	Rétrospective de cohorte Echelle nationale	24 mois	Décrire la prévalence des hospitalisations non planifiées causées par des erreurs thérapeutiques et / ou des effets indésirables. Examiner les facteurs associés à ces événements.	✓	✓

Tableau 11 : Présentation des principaux résultats des études incluses

Légende : BPCO = Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, EABPCO = Exacerbation aiguë de BPCO, HTA = Hypertension artérielle, IC_{95%} = Intervalle de confiance à 95%, IRR = Incidence Rate Ratio, MRCI = Medication Regimen Complexity Index, n = taille de l'échantillon, OR = Odds Ratio, p = p-value, ρ = facteur de corrélation

Référence	Population étudiée	Résultats	Limites	Conclusion
<i>Chalitsios et al. (2023)</i> (38)	Patients atteints d'exacerbations d'asthme ou de BPCO avec prescriptions de médicaments sédatifs.	<ul style="list-style-type: none"> - Traitements décrits : opioïdes, prégabaline, gabapentine, amitriptyline. - Augmentation de la polypharmacie et de la prescription de sédatifs ces 10 dernières années. - Admission fréquente pour exacerbation de patients asthmatiques ou BPCO avec co-prescription de ces traitements. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de plus d'études pour prouver cette association. - Désaccord médical sur les effets indésirables respiratoires potentiels causés par la polypharmacie. 	Mettre en évidence le risque de dépression respiratoire et de polypharmacie chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques permettra aux médecins de suggérer des traitements alternatifs (moins risqués), ce qui pourrait réduire le nombre d'exacerbations des maladies pulmonaires obstructives.
<i>Ratanadadas et al. (2021)</i> (39)	<p>Patients ≥ 60 ans atteints d'HTA, de diabète ou de BPCO et avec ≥ 1 traitement.</p> <p><i>Exclusion si : < 24h d'hospitalisation, transferts d'autres hôpitaux, absence de consentement.</i></p>	<p>n = 335 (âge moyen = 73 ± 7,9 ans, 43% d'hommes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 auto-administration = 209 et Groupe 2 administration par un soignant = 126 - 62 patients BPCO : 50 dans le groupe 1 et 12 dans le groupe 2 (p = 0,001) - 269 patients polymédiqués (≥ 5 médicaments) : 158 dans le groupe 1 et 111 dans le groupe 2 (p = 0,005) - 33 patients avec automédication : 20 dans le groupe 1 et 13 dans le groupe 2 (p = 0,824) - 73 admissions causées par un médicament : 57 dans le groupe 1 et 16 dans le groupe 2. <p>FDR identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auto-administration : OR = 2,24 ; IC_{95%} = 1,13 – 4,43 ; p = 0,037 - Méconnaissance de la BPCO : OR = 2,11 ; IC_{95%} = 1,05 – 4,23 ; p = 0,037 - Automédication : OR = 2,59 ; IC_{95%} = 1,12 – 5,99 ; p = 0,026 	<ul style="list-style-type: none"> - Étude monocentrique - Population étudiée spécifique - Patients du groupe 1 plutôt jeunes et avec peu de comorbidités. - Hormis pour la méconnaissance de la pathologie, le reste des résultats ne distingue pas HTA, diabète ou BPCO. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'auto-administration est associée à des hospitalisations liées aux médicaments. - Les principales interventions viseraient l'utilisation des inhalateurs et des traitements anti-diabétiques.

<p><i>He et al.</i> (2023) (40)</p>	<p>Patients ≥ 18ans BPCO (diagnostic confirmé par spirométrie), hospitalisés pour EABPCO.</p> <p>Recrutement via une base de données.</p>	<p>n = 2 853 (âge médian = 69 ans, 80% d'hommes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 66,7% BPCO GOLD 3-4 - Score <i>MRCI</i> total médian = 7 (intervalle 7 – 13) - Séparation du score <i>MRCI</i> total en sous-scores : <i>MRCI</i>-BPCO (91%), <i>MRCI</i> non-BPCO (9%) <p>FDR identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélations significatives entre : score <i>MRCI</i> total élevé (OR = 1,64 ; IC_{95%} 1,27 – 2,11 ; p < 0,001), nombre total de traitements (OR = 2 ; intervalle 1 – 3 ; p < 0,001) et survenue de nouvelles exacerbations - Corrélations significatives entre : score <i>MRCI</i> total élevé (OR = 1,57 ; IC_{95%} = 1,17 – 2,10 ; p-value = 0,002), nombre total de traitements (OR = 2 ; intervalle = 1 – 2 ; p-value = 0,002) et ré-hospitalisations 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation d'une base de données nationales donc exhaustivité des données non garantie - Non inclusion de la « médecine traditionnelle » chinoise dans le calcul du <i>MRCI</i> (sous-estimation) - Faible proportion du score <i>MRCI</i> non BPCO : 9% 	<ul style="list-style-type: none"> - Importance de l'adhésion aux traitements de la BPCO mais aussi à ceux des comorbidités - Gravité des symptômes et altération de l'état de santé plus importante chez les patients ayant des scores <i>MRCI</i> élevés. - Patients avec symptômes légers plus facilement non observants donc ciblés pour des interventions visant à améliorer l'observance. - Score <i>MRCI</i> associé à la ré-exacerbation et à la ré-hospitalisation. - <i>MRCI</i> = indicateur de la gravité de la maladie, pourrait être utilisé comme outil d'évaluation pour prédire l'adhésion thérapeutique et les résultats cliniques afin d'identifier les patients qui bénéficieraient d'intervention pharmaceutique par exemple.
<p><i>Ierodiakonou et al.</i> (2021) (43)</p>	<p>Patients BPCO.</p> <p>Recrutement par des médecins généralistes via un questionnaire.</p>	<p>n = 245 (âge médian = 69 ans, 69% d'hommes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 sans polypharmacie = 66 et Groupe 2 avec polypharmacie = 71 (p < 0,001) - Pas de lien significatif avec le nombre d'exacerbations dans l'année précédente (p-value = 0,529), pour le profil « ≥ 2 exacerbations sur l'année » : 31% de patients polymédiqués <i>versus</i> 20,5% non polymédiqués mais non significatif : OR = 1,8 ; IC_{95%} = 0,9 – 3,6 ; p-value = 0,092) 	<ul style="list-style-type: none"> - Biais de sélection par la méthode de recrutement et le questionnaire - Recrutement ambulatoire qui peut limiter la généralisation car l'hospitalisation augmente la polypharmacie - Échantillon de petite taille avec beaucoup d'hommes - Diagnostic de BPCO non confirmé par spirométrie 	<ul style="list-style-type: none"> - Polypharmacie et comorbidités augmentent le risque d'aggraver l'état de santé et les erreurs de prescription. - Plan de gestion personnalisé et stratégies pour réduire la complexité médicamenteuse - Évaluation essentielle de la polypharmacie : réviser les traitements et indications, évaluer l'arrêt du traitement, prise en compte des effets indésirables, suivi (notamment via les médecins généralistes)

<p><i>Negewo et al. (2017) (44)</i></p>	<p>Patients BPCO avec diagnostic confirmé par spirométrie.</p> <p>Recrutement à partir d'une ancienne étude et via clinique de soins ambulatoires ou bases de données + questionnaire patient</p>	<p>n = 222 (âge moyen 69 ± 8,3 ans, 58,6% d'hommes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 38% BPCO GOLD 3 ou 4 - 47,8% avec ≥ 9 médicaments ou plus - En moyenne 5 traitements non-BPCO <i>versus</i> 3 traitements BPCO ($p < 0,0001$) mais score <i>MRCI</i>-BPCO plus complexe 14,5 <i>versus</i> 9 pour le <i>MRCI</i> non-BPCO ($p < 0,001$) <p>FDR identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corrélations faibles mais significatives entre : score <i>MRCI</i> total ($\rho = 0,213$ et $p = 0,0014$), nombre total de traitements ($\rho = 0,133$ et $p = 0,0486$) et nombre d'exacerbations sur l'année précédente. - Absence de corrélation entre : score <i>MRCI</i> total ($\rho = 0,109$ et $p = 0,1043$), nombre total de traitements ($\rho = 0,095$ et $p = 0,1583$) et nombre d'hospitalisations sur l'année précédente. 	<p>Non décrites mais probablement biais de sélection de par la méthode de recrutement et biais de mémorisation car données renseignées par les patients.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients BPCO ont des traitements médicamenteux complexes de par les formulations des traitements BPCO et les posologies multiples des traitements pour les comorbidités. - Identifier les moyens de réduire la complexité du régime médicamenteux pour améliorer l'adhésion au traitement, obtenir de meilleures issues thérapeutiques et réduire les effets indésirables. <p><i>Exemples :</i> minimiser les posologies multiples et l'utilisation des nébuliseurs, réévaluer l'utilisation des inhalateurs et / ou adopter des thérapies combinées.</p>
<p><i>Alexopoulos et al. (2015) (41)</i></p>	<p>Patients > 40 ans, avec diagnostic de BPCO selon les critères GOLD.</p> <p><i>Exclusion si asthme ou participation à une étude similaire les mois précédents.</i></p> <p>Recrutement via des pneumologues (75 hospitaliers et 124 libéraux)</p>	<p>n = 6 125 (âge médian = 68 ans, 71% d'hommes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 55% BPCO GOLD 1 ou 2 <p>FDR identifiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Association significative entre l'omission des traitements et le nombre d'exacerbations l'année précédente : IRR = 1,115 ; IC_{95%} = 1,063 – 1,170 ; $p\text{-value} < 0,001$. - Association significative entre l'omission des traitements et le nombre d'hospitalisation (suggérant exacerbation sévère) l'année précédente : IRR = 1,141 ; IC_{95%} = 1,040 – 1,252 ; $p\text{-value} = 0,005$. - L'omission n'impacte pas la durée d'hospitalisation pour exacerbation : IRR = 0,964 ; IC_{95%} = 0,922 – 1,008 ; $p\text{-value} = 0,107$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Biais de sélection (impact de la saisonnalité sur le recrutement) - Patients GOLD 1-2 plus susceptibles d'être suivis par des médecins généralistes, donc probablement sous-représentés dans cette population recrutée par des pneumologues, et avec moins de traitements. 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la fréquence des exacerbations et des hospitalisations en fonction de la sévérité de la BPCO et du nombre de comorbidités. - Une bonne adhésion diminuerait le risque d'exacerbation. - Importance d'identifier des stratégies pour améliorer le pronostic de la BPCO, réduire les coûts et améliorer la compliance. - Importance de la prise en charge multifactorielle de la BPCO et de l'éducation thérapeutique.

<p><i>Marcum et al.</i> (2012) (45)</p>	<p>Patients vétérans ≥ 65 ans hospitalisés, au moins une fois sur la durée de l'étude, à partir d'un établissement de soins ambulatoires pour une admission non planifiée.</p> <p>Données patients issues d'un registre national.</p>	<p>n = 678 (âge moyen 76 ± 6,5 ans, 98% d'hommes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 patients admis pour EABPCO - Polypharmacie : 35,4% entre 5 et 8 traitements / 44,8% ≥ 9 traitements. - Lien entre la polypharmacie et les hospitalisations liées à un échec thérapeutique : OR = 0,90 et IC_{95%} = 0,40 – 2,04 	<ul style="list-style-type: none"> - Exhaustivité des données non garantie car registre national avec données manquantes ou incorrectes, avec sous-estimation du nombre d'hospitalisations - Prévalence de la non-adhésion sous-estimée - 98% d'hommes donc difficilement généralisable - Cohorte patients BPCO négligeable 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisations imprévues davantage liées à des échecs thérapeutiques qu'à des effets indésirables. Presque toutes sont potentiellement évitables. - Recherche de solutions pour améliorer l'adhésion thérapeutique et la prescription sous-optimale chez les personnes âgées afin de réduire la morbidité.
---	---	--	---	---

Deux études n'ont pu être incluses dans le tableau, faute d'adaptation :

- L'article de *Hogea et al.* (5) identifie les différents facteurs de risque les plus fréquents d'exacerbation de BPCO (infections, facteurs environnementaux, comorbidités notamment). La polymédication des patients BPCO est évoquée comme potentiel facteur de risque, sans pour autant y apporter de preuves formelles. Les auteurs affirment que les patients polymédiqués sont principalement tabagiques, ont recours à l'oxygénothérapie de longue durée, ont un VEMS diminué et présentent de nombreuses comorbidités, notamment cardiovasculaires. Par ailleurs, les auteurs suggèrent que les traitements des patients BPCO devraient être réévalués, voire diminués, afin d'améliorer leur adhésion thérapeutique et réduire le risque iatrogène. La mauvaise / non-adhésion thérapeutique est également considérée comme probable facteur de risque d'exacerbation de BPCO, mais celle-ci est limitée à l'usage des traitements respiratoires.
- L'étude de *Diez-Manglano et al.* (42) décrit la prévalence de la polymédication à l'admission et à la sortie d'hospitalisation de 398 patients BPCO admis pour exacerbation (âge moyen = $73,7 \pm 8,9$ ans ; 89% d'hommes). Respectivement à l'entrée puis à la sortie, les patients polymédiqués représentaient 56,3 et 78,5%, ceux avec polymédication excessive représentaient 5,5 et 11,7%. De ce fait, cet article montre que la polymédication est fréquente chez les patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO et doit être prise en compte afin d'optimiser l'adhésion thérapeutique.

L'ensemble des publications analysées ont bien pour critères d'inclusion des patients atteints de BPCO dont 3 précisément portant sur des patients hospitalisés pour exacerbation (38,40,42). Les stades de BPCO selon les critères *GOLD* sont renseignés pour 3 articles sur 9 (40,41,44). Lorsqu'il est indiqué, l'âge médian de certains échantillons étudiés est de 68-69 ans, et sur d'autres échantillons, les moyennes d'âge fluctuent entre 69 et 76 ans. Cela montre une population globalement âgée. Les tailles d'échantillons varient de 222 à 6 125 patients selon les études.

L'ensemble des articles retenus évoquent la polymédication des patients dont 5 l'étudiant davantage avec la notion d'adhésion thérapeutique globale (39,41–43,45). Deux articles traitent le sujet au travers du score *MRCI* (40,44).

IV – DISCUSSION

1) Synthèse des principaux résultats

Il existe de nombreux facteurs déclenchant des exacerbations aiguës de BPCO. Ceux-ci ont fait l'objet de très nombreuses études où les infections (virales et bactériennes), un terrain génétique spécifique, les comorbidités associées à la pathologie respiratoire et / ou la mauvaise adhésion thérapeutique aux traitements respiratoires spécifiques sont largement mises en avant. A noter que dans un tiers des cas, la cause de ces exacerbations n'est pas retrouvée. Cependant, les patients atteints de BPCO sont souvent âgés et font l'objet de polymédication pour laquelle très peu de données sont disponibles. Les principales études s'intéressant à la problématique pharmacologique portent soit sur les traitements respiratoires ou des classes pharmaco-thérapeutiques spécifiquement, soit sur l'adhésion thérapeutique des patients, ne permettant donc pas de répondre à la question de l'impact de la polymédication. Cette revue systématique est ainsi la première étude réalisée ayant pour but d'analyser la littérature à la recherche d'un possible lien entre la polymédication et la survenue d'exacerbation de BPCO.

Cette revue de la littérature a permis de mettre en exergue 2 typologies d'études traitant d'une part de la polymédication au sens strict, et d'autre part de l'adhésion thérapeutique. La polymédication ou polypharmacie, élément central de ce travail, est bien définie par 4 auteurs comme la prise quotidienne de 5 médicaments ou plus durant les mois précédant une hospitalisation (5,39,42,43). Deux de ces auteurs élargissent la définition à la notion de polypharmacie excessive, soit 10 médicaments ou plus (5,42). A l'inverse, 2 articles ne définissent pas la polypharmacie (40,41) et 2 la cite sans la définir (38,45). Cette polymédication, fréquente chez les patients atteints de BPCO, est souvent nécessaire pour traiter les comorbidités associées mais complexifie la prise en charge de la pathologie respiratoire. L'association de ces comorbidités avec les exacerbations de BPCO semble établie mais le lien avec la polymédication n'est pas toujours mis en lumière.

Trois études se distinguent :

- Les articles de *He et al.* (40) et de *Negewo et al.* (44) évaluent la polymédication au travers du score *MRCI*. Les auteurs mettent en évidence une association positive significative entre un score *MRCI* élevé, un nombre total de traitements élevés et le risque de survenue d'exacerbation. Les patients inclus dans ces études présentent surtout des stades sévères de la maladie (*GOLD* 3 et 4) avec diagnostic confirmé par spirométrie. Cette analyse de la complexité médicamenteuse via le score *MRCI* semble être un bon indicateur de l'évolution clinique (survenue d'exacerbation) et thérapeutique (adhésion) de la maladie.
- L'étude grecque de *Ierodiakonou et al.* (43) n'identifie pas de lien significatif entre la polymédication et la survenue d'exacerbation, y compris pour les profils plus sévères « exacerbateurs fréquents » (≥ 2 exacerbations sur l'année). Toutefois, le diagnostic de BPCO n'était pas confirmé par spirométrie et tous les patients BPCO étaient inclus sans distinction de stade, ce qui pourrait concerner des profils de patients moins sévères que pour les deux études précédentes, avec de fait une polymédication moins importante.

L'identification de la polymédication comme facteur de risque d'exacerbation de BPCO est décrite par ailleurs par *Hogea et al.* (5). Cela appuie les résultats des études précédentes mais sans pour autant y apporter de preuve formelle.

L'étude de *Marcum et al.* (45) souligne également une association entre la polypharmacie et le risque d'hospitalisation liée à un échec thérapeutique. Toutefois, les patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO ne représentaient qu'à peine 0,5% de la cohorte étudiée, ce qui ne permet pas d'établir de conclusion précise.

L'hétérogénéité de ces données illustre bien la difficulté de statuer sur un rôle certain de la polymédication dans la survenue d'exacerbation de BPCO.

La notion d'adhésion thérapeutique ressort davantage que celle de polymédication dans les études d'*Alexopoulos et al.* (41) et de *Ratanadadas et al.* (39).

- *Alexopoulos et al.* (41) identifie notamment l'omission de traitements comme un facteur de risque d'exacerbation et d'hospitalisation chez plus de 6 000 patients BPCO avec diagnostic confirmé. Toutefois, ces données doivent être interprétées avec du recul. En effet, le risque de survenue d'une exacerbation et d'hospitalisation était significativement majoré pour les patients atteints de BPCO sévère (stades 3 et 4 selon *GOLD*). Aucun lien n'a pu être établi pour les patients moins sévères.

- *Ratanadadas et al.* (39) étudie cette notion d'adhésion au travers de l'auto-administration et de l'automédication des patients atteints de BPCO. Ces éléments ont pu être décrits comme facteurs de risque identifiés par les auteurs, toutefois ces données doivent être interprétées avec précaution dans la mesure où cette étude ne comptait que 18,5% de patients BPCO.

La revue systématique a également permis de mettre en avant un article, celui de *Chalitsios et al.* (38), qui s'intéresse à la polymédication portant spécifiquement sur la classe thérapeutique des médicaments sédatifs. Leur utilisation est de plus en plus fréquente chez les patients BPCO ce qui peut potentiellement concourir à la survenue d'exacerbation. Cependant, rien n'étaye ce constat à l'heure actuelle.

Les gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine), quant à eux, font l'objet d'une attention particulière. En effet, en 2020, l'autorité de santé américaine (*FDA*) avait émis une alerte concernant le risque de dépression respiratoire chez des patients traités par cette classe médicamenteuse. Ce risque est notamment accru lors de l'association avec de l'oxycodone (46). Plus récemment, *Rahman et al.* (47) a montré que les patients porteurs de BPCO traités par gabapentinoïdes étaient plus à risque d'exacerbation de BPCO.

Au fil de la recherche bibliographique, 11 autres articles non retenus se sont montrés intéressants sur ce lien entre les exacerbations de BPCO et certaines classes thérapeutiques, bien qu'ils ne répondaient pas à la question initiale. En effet, certaines publications n'évoquaient pas strictement la polymédication mais plutôt des classes thérapeutiques à prendre en compte dans la survenue d'exacerbation de BPCO. Au vu de leurs comorbidités, il n'est pas étonnant de fréquemment retrouver ces traitements co-prescrits chez les patients BPCO. Les classes les plus citées dans les références exclues de ce travail sont notamment :

- Les β -bloquants (5 articles (48–52))
- Les statines (3 articles (48,53,54))
- L'oxygénothérapie longue durée d'action (3 articles (48,55,56))
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (1 article (53))
- Les inhibiteurs calciques (1 article (53))
- Les bronchodilatateurs de courte durée d'action, en particulier les agonistes β 2-adrénergiques (SABA) (1 article (57))
- Les traitements anti-reflux (1 article (58))

Les β -bloquants, longtemps considérés comme à risque d'effets indésirables respiratoires semblent selon certains auteurs avoir été réévalués et auraient un rôle bénéfique sur les exacerbations de BPCO (49,50). De même, la prise de statines ou d'anti-reflux semble plutôt réduire le risque d'exacerbation (48,53,58). En revanche, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine ou les inhibiteurs calciques augmenteraient quant à eux le risque d'exacerbation (53). L'usage excessif des SABA aggraverait également les symptômes et la maladie (57). Le traitement par oxygénothérapie quant à lui semble avoir montré son efficacité dans l'amélioration du pronostic de la BPCO mais son rapport aux exacerbations n'est pas bien étudié (55).

En résumé, deux principaux facteurs de risque liés à la polymédication ont été identifiés au travers des articles sélectionnés : la gestion des médicaments par le patient lui-même et l'adhésion thérapeutique objectivée par le score *MRCI*.

D'une part, la gestion des médicaments par le patient peut concourir à plusieurs comportements à risque tels que des oublis de prise ou des surdosages / sous dosages pouvant compromettre l'efficacité des traitements mais aussi provoquer des effets indésirables. L'automédication compte également parmi ces situations inappropriées avec le risque d'interactions médicamenteuses qu'elle peut engendrer. D'autre part, ces comportements montrent l'importance de l'adhésion médicamenteuse dont le degré est souvent associé à la complexité des thérapeutiques. Une mauvaise gestion des traitements et une faible adhésion par les patients concourent la plupart du temps à des décompensations de maladies chroniques telles que la BPCO mais également l'insuffisance cardiaque (59), le diabète (60), etc... Il semble donc essentiel de considérer l'impact de ces comportements à risque dans la prise en charge globale des patients afin de trouver des solutions pour l'améliorer. Ainsi, le rôle du pharmacien hospitalier au travers de ses interventions pharmaceutiques et de sa collaboration avec les médecins et infirmiers est indispensable pour optimiser les traitements. Cela permet notamment de limiter le risque d'interactions mais aussi de réduire la complexité thérapeutique. De plus, les entretiens individualisés permettent d'impliquer le patient dans sa prise en charge et donc d'agir sur son niveau d'adhésion. Le lien hôpital – ville avec les pharmaciens d'officine, au travers de la conciliation médicamenteuse et / ou des revues médicamenteuses de pertinence des prescriptions, est également essentiel pour assurer une bonne continuité des thérapeutiques et des modifications pouvant avoir lieu lors des hospitalisations.

2) Limites et forces

Cette revue systématique de la littérature comporte quelques limites. La recherche limitée à Medline[®], Embase[®] et Web of Sciences[®] a certainement conduit à la non-inclusion d'articles non-référencés dans ces bases de données. La possible omission de certains mots-clés a pu réduire le périmètre de recherche. Lors de la création de l'équation de recherche, le terme « polymédication » n'était que peu indexé (le MeSH term « *polypharmacy* » ne présentait que 6 812 résultats dans Medline[®]). Le choix a donc été fait d'élargir ce concept en incluant la notion d'adhésion thérapeutique. Néanmoins, cette recherche traitait essentiellement soit de l'adhésion aux traitements respiratoires de la BPCO (dispositifs d'inhalation, ventilation mécanique, etc.), soit du respect de la prise en charge au regard des recommandations en vigueur, ce qui n'était pas en adéquation totale avec le sujet.

Initialement près de 3 000 articles répondaient à l'équation de recherche et étaient censés traiter à la fois de la BPCO, du risque d'exacerbation, de la polymédication et / ou de l'adhésion thérapeutique. *In fine*, 9 articles ont été retenus, ce qui montre que la thématique de la polymédication chez les patients atteints de BPCO n'est pas un concept très développé et que la majorité des publications sur le sujet évoquaient les traitements respiratoires uniquement. Ce nombre de références incluses peut paraître faible mais il doit être examiné au regard de la thématique qui est sous-étudiée.

De plus, les articles inclus présentent certaines limites méthodologiques, leur risque de biais et leur qualité n'ayant pas été évalués, ce qui pourrait impacter la qualité de ce travail.

L'hétérogénéité des données et le manque de consensus rendent difficile l'analyse et la mise en évidence précise d'un lien avec la survenue d'exacerbation de BPCO.

Toutefois, le respect de la méthodologie PRISMA (dont la *check-list* est disponible en *Annexe 4*) via l'utilisation de trois bases de données, des systèmes d'indexation (*MeSH Terms* et *Emtree*) et la participation de trois collaborateurs confère à cette revue systématique une certaine rigueur scientifique. De plus, l'équation de recherche a été lancée trois fois en un mois et demi dans les différentes bases afin de ne pas manquer de nouvelles publications intéressantes. La littérature grise a également été explorée à la recherche de travaux n'ayant pas fait l'objet d'une publication.

Le parti pris adopté a été d'étudier une thématique peu évaluée dans la littérature, ce qui a permis d'analyser les données existantes et de mettre en évidence un aspect souvent négligé.

L'hétérogénéité des données recueillies ne permet pas de statuer sur un rôle certain de la polymédication dans les exacerbations de BPCO mais cette revue systématique de la littérature a l'intérêt d'établir un premier état des lieux des connaissances actuelles sur le sujet et permettra, par la suite, d'apporter de nouvelles perspectives dans ce domaine.

3) Perspectives

Le bilan dressé par cette revue systématique de la littérature montre l'importance et la nécessité de sensibiliser la communauté scientifique à prendre davantage en considération la polymédication dans la prise en charge globale du patient BPCO. Comme le décrivent les auteurs cités précédemment, polymédication et adhésion thérapeutique sont étroitement liées, souvent dans le sens où un patient polymédiqué serait moins observant, davantage à risque d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses parfois sources d'hospitalisation. Une possibilité d'action intéressante serait l'approche pluridisciplinaire des professionnels de santé dans la gestion de cette pathologie. Plusieurs axes de travail sont pertinents, tels que :

- la révision médicamenteuse régulière lors des consultations, notamment chez les patients avec polymédication excessive : réévaluer la nécessité des traitements selon les indications, privilégier les thérapies associées, etc.;
- l'éducation thérapeutique ;
- le suivi personnalisé

Il s'agit ici de la première étude qui s'intéresse à l'état actuel des connaissances au sujet de la polymédication en tant que facteur de risque d'exacerbation de BPCO. Il faudrait d'autres études sur le sujet pour étayer les résultats et notamment des études de haute qualité méthodologique.

Actuellement, un projet intitulé « PHARMACOPD » est en cours au Centre Hospitalier Universitaire de Lille et s'inscrit dans la lignée de cette revue de la littérature. Il s'agit d'une étude pratique menée dans les services de pneumologie et de médecine post-urgence ayant pour but d'étudier la polymédication chez les patients BPCO et son lien avec la survenue d'exacerbation de cette maladie.

CONCLUSION

Les patients atteints de BPCO sont souvent des patients âgés avec beaucoup de comorbidités et une prise en charge thérapeutique complexe, pour laquelle un lien entre la polymédication et la survenue d'exacerbation de la maladie respiratoire n'a pas été établi jusqu'à présent.

La revue systématique de la littérature suggère que la polymédication et l'adhésion thérapeutique peuvent être potentiellement considérées comme des facteurs de risque identifiés d'exacerbation de BPCO. En effet, des liens ont été mis en évidence entre le nombre et la complexité des traitements médicamenteux et la survenue de ces exacerbations chez les patients atteints de BPCO. L'adhésion thérapeutique de ces patients joue également un rôle essentiel à prendre en compte dans la prise en charge de la pathologie. De nombreuses actions peuvent être menées pour optimiser ces différents aspects et améliorer la qualité de vie des patients.

En conclusion, cette analyse de la littérature permet d'avoir un meilleur aperçu de l'intérêt de considérer la polymédication et l'adhésion thérapeutique qui en découle comme des facteurs de risque d'exacerbation de BPCO. Toutefois d'autres études prospectives et de bonne qualité méthodologique devraient être menées pour appuyer ces résultats et renforcer l'impact auprès des professionnels de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé [Internet]. 2023 [cité 15 avr 2024]. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Disponible sur: [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. Collège des Enseignants de Pneumologie. Bronchopneumopathie chronique obstructive - item 209. In: Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) [Internet]. S-édition. S-édition; 2023 [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: https://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2023/07/ITEM_209_BRONCHOPNEUMOPATHIE_CHRONIQUE_OBSTRUCTIVE_2023.pdf
3. Inserm [Internet]. 2020 [cité 12 sept 2023]. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : Une toux chronique et un essoufflement à ne pas négliger. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2024 GOLD Report [Internet]. 2024 [cité 7 avr 2024] p. 218. Disponible sur: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
5. Hogeia SP, Tudorache E, Fildan AP, Fira-Mladinescu O, Marc M, Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Respir J*. mars 2020;14(3):183-97. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814260/>
6. Gómez Aguirre N, Caudevilla Martínez A, Bellostas Muñoz L, Crespo Avellana M, Velilla Marco J, Díez-Manglano J. Polypathology, polypharmacy, medication regimen complexity and drug therapy appropriateness. *Rev Clínica Esp Engl Ed* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 16 juill 2024];217(5):289-95. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2254887417300115>
7. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* [Internet]. juin 2020;8(6):585-96. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526187/>
8. Santé Publique France [Internet]. 2019 [cité 11 juill 2024]. BPCO et insuffisance respiratoire chronique. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique>
9. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* [Internet]. oct 2002;20(4):799-805. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12412667/>

10. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* [Internet]. juin 2008;31(6):1227-33. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216058/>
11. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* [Internet]. mai 2022;10(5):497-511. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427530/>
12. Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 27 juill 2000 [cité 31 janv 2024];343(4):269-80. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJM200007273430407>
13. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. juill 2016 [cité 15 avr 2024];138(1):16-27. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916303621>
14. Stockley RA. Neutrophils and Protease/Antiprotease Imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. nov 1999 [cité 12 avr 2024];160:S49-52. Disponible sur: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13
15. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. [cité 10 juill 2024];206(11):1317-25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9746870/>
16. Holtjer JCS, Bloemsma LD, Beijers RJHCG, Cornelissen MEB, Hilvering B, Houweling L, et al. Identifying risk factors for COPD and adult-onset asthma: an umbrella review. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* [Internet]. 30 juin 2023;32(168):230009. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37137510/>
17. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. 2019 [cité 28 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242507/fr/guide-du-parcours-de-soins-bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco
18. Orłowski A, Ettinger J, Bottle A, Snow S, Ashton R, Quint JK. Modifiable risk factors that may be addressed in routine care to prevent progression to and extension of multimorbidity in people with COPD: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 22 avr 2024 [cité 12 juill 2024];11(1):e002272. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11043725/>
19. Xiang Y, Luo X. Extrapulmonary Comorbidities Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 29 févr 2024 [cité 12 juill 2024];19:567-78. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10927883/>

20. Zareifopoulos N, Bellou A, Spiropoulou A, Spiropoulos K. Prevalence, Contribution to Disease Burden and Management of Comorbid Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *COPD* [Internet]. déc 2019;16(5-6):406-17. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638445/>
21. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 1 juill 1999 [cité 10 nov 2023];54(7):581-6. Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/content/54/7/581>
22. Celli BR, Fabbri L, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 déc 2021 [cité 24 juin 2024];204(11):1239-P20. Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.202108-1819PP?role=tab>
23. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* [Internet]. 1 sept 2009 [cité 12 avr 2024];34(3):648-54. Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/34/3/648>
24. GlaxoSmithKline. Questionnaire CAT (COPD Assessment Test) [Internet]. 2009 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-french-france.html>
25. Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques Da Silva V, Martin C, Thibault De Menonville C, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021. *Rev Mal Respir* [Internet]. mai 2021 [cité 19 sept 2023];38(5):539-61. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842521001753>
26. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, Santé publique France. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [Internet]. MICOM; 2024 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
27. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* [Internet]. 12 sept 2019 [cité 26 août 2024];381(11):1023-34. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1905248>
28. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 26 oct 2017 [cité 26 août 2024];377(17):1613-29. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708208>

29. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* [Internet]. 20 juill 2023 [cité 25 août 2024];389(3):205-14. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2303951>
30. Díez-Manglano J, Giménez-López M, Garcés-Horna V, Sevil-Puras M, Castellar-Otín E, González-García P, et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1 juin 2015 [cité 31 janv 2024];71(6):733-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1837-8>
31. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1 sept 2004 [cité 14 juill 2024];38(9):1369-76. Disponible sur: <https://doi.org/10.1345/aph.1D479>
32. Sabaté E, World Health Organization, éditeurs. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
33. Allenet B, Roux-Marson C, Juste M, Honoré S. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. *Pharm Hosp Clin* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 20 juill 2024];56(2):119-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104221000631>
34. Mateo S. Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinésithérapie Rev* [Internet]. 1 oct 2020 [cité 19 sept 2023];20(226):29-37. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177901232030200X>
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 mars 2021 [cité 7 déc 2023];(372):71. Disponible sur: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
36. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev* [Internet]. 1 janv 2015 [cité 19 sept 2023];15(157):39-44. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177901231400432X>
37. Znaidi E, Tamine L, Latiri C. Répondre à des requêtes cliniques PICO. In: Conférence francophone en Recherche d'Information et Applications (CORIA 2016) dans le cadre de la semaine du document numérique et de la recherche d'information : SDNRI 2016 [Internet]. Toulouse, France; 2016 [cité 7 déc 2023]. p. 447-62. Disponible sur: <https://hal.science/hal-01493789>
38. Chalitsios CV, Fogarty AW, McKeever TM, Shaw DE. Sedative medications: an avoidable cause of asthma and COPD exacerbations? *Lancet Respir Med* [Internet]. 1 avr 2023 [cité 8 févr 2024];11(4):e31-2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260023000425>

39. Ratanadadas J, Rattanachotphanit T, Limwattananon C. Self-administration of medications for chronic diseases and drug-related hospital admissions in elderly patients at a Thai hospital. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2021;43(4):864-71. Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007157976&from=export>
40. He R, Wang Y, Ren X, Huang K, Lei J, Niu H, et al. Associations of medication regimen complexity with medication adherence and clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231206249. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37855117/>
41. Alexopoulos EC, Malli F, Mitsiki E, Bania EG, Varounis C, Gourgoulianis KI. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015;10:2665-74. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715845/>
42. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Mena PA, Recio-Iglesias J, Cabrera-Aguilar J, López-García F, et al. Polypharmacy in patients hospitalised for acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 1 sept 2014 [cité 8 févr 2024];44(3):791-4. Disponible sur: <https://erj-ersjournals-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/content/44/3/791>
43. Ierodiakonou D, Theodorou E, Sifaki-Pistolla D, Bouloukaki I, Antonopoulou M, Poulorinakis I, et al. Clinical characteristics and outcomes of polypharmacy in chronic obstructive pulmonary disease patients: A cross-sectional study from Crete, Greece. *Clin Respir J* [Internet]. déc 2021 [cité 12 sept 2023];15(12):1310-9. Disponible sur: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid&db=a9h&AN=153983271&lang=fr&site=ehost-live>
44. Negewo NA, Gibson PG, Wark PA, Simpson JL, McDonald VM. Treatment burden, clinical outcomes, and comorbidities in COPD: an examination of the utility of medication regimen complexity index in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017;12:2929-42. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29062230/>
45. Marcum ZA, Pugh MJV, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. août 2012;67(8):867-74. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389461/>
46. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, Van Den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. Tsai AC, éditeur. *PLOS Med* [Internet]. 3 oct 2017 [cité 8 août 2024];14(10):e1002396. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002396>

47. Rahman AA, Dell'Aniello S, Moodie EEM, Durand M, Coulombe J, Boivin JF, et al. Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. févr 2024;177(2):144-54. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38224592/>
48. Zysman M, Mahay G, Guibert N, Barnig C, Leroy S, Guilleminault L. Impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Respir Med Res*. nov 2023;84:101035. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37651981/>
49. Minor DS, Meyer AM, Long RC, Butler KR. β -Blockers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inappropriate Avoidance? *J Clin Hypertens* [Internet]. 2013;15(12):925-30. Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52808372&from=export>
50. Oda N, Miyahara N, Ichikawa H, Tanimoto Y, Kajimoto K, Sakugawa M, et al. Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017;12:1119-24. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28435245/>
51. Shelton RJ, Rigby AS, Cleland JGF, Clark AL. Effect of a community heart failure clinic on uptake of β blockers by patients with obstructive airways disease and heart failure. *Heart* [Internet]. 2006;92(3):331-6. Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L43295099&from=export>
52. Chang CL. β -blockers in exacerbations of COPD: feasibility of a randomised controlled trial. *ERJ Open Research*. jan 2017;3(1):00090-2016. Disponible sur: β -blockers in exacerbations of COPD: feasibility of a randomised controlled trial | European Respiratory Society (ersjournals.com)
53. Ozyilmaz E, Kokturk N, Teksut G, Tatlicioglu T. Unsuspected risk factors of frequent exacerbations requiring hospital admission in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* [Internet]. juill 2013;67(7):691-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758448/>
54. Rea F, Calusi G, Franchi M, Vetrano DL, Roberto G, Bonassi S, et al. Adherence of Elderly Patients with Cardiovascular Disease to Statins and the Risk of Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence from an Italian Real-World Investigation. *Drugs Aging* [Internet]. déc 2018;35(12):1099-108. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361806/>
55. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: Efram Study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 15 sept 2001;164(6):1002-7. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11587986/>

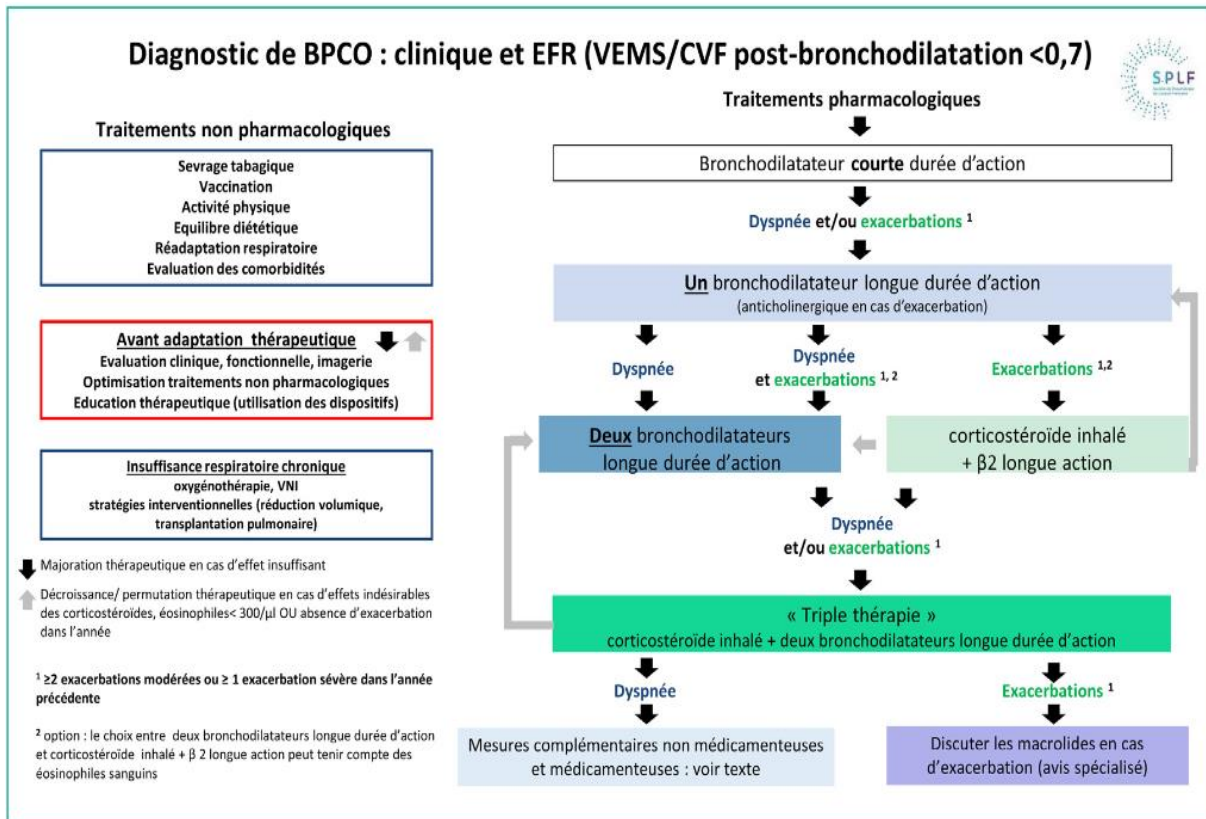
56. Wang L, Zang XY, Zhang Q, Liu SY, Shen YH, Zhao Y. Study on factors influencing recrudescence time of postdischarge patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Nurs* [Internet]. juin 2012;21(11-12):1507-14. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017618/>
57. Fan VS, Gylys-Colwell I, Locke E, Sumino K, Nguyen HQ, Thomas RM, et al. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *Respir Med* [Internet]. 2016;116:100-6. Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610634712&from=export>
58. Bhatia A, Prakash V, Kant S, Verma AK. A search for covert precipitating clinical parameters in frequent exacerbators of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc* [Internet]. 2016;33(6):600-4. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890987/>
59. Hood SR, Giazzon AJ, Seamon G, Lane KA, Wang J, Eckert GJ, et al. Association Between Medication Adherence and the Outcomes of Heart Failure. *Pharmacotherapy* [Internet]. mai 2018;38(5):539-45. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600819/>
60. Rea F, Savaré L, Valsassina V, Ciardullo S, Perseghin G, Corrao G, et al. Adherence to antidiabetic drug therapy and reduction of fatal events in elderly frail patients. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 10 mars 2023;22(1):53. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36899347/>

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau des différentes activités professionnelles à risque de BPCO d'après la HAS (2019) (17)

Situation de travail à risque	Activité professionnelle avec risque avéré de BPCO
Secteur minier	<ul style="list-style-type: none"> ■ Exposition à la silice ■ Travaux au fond des mines de charbon ■ Travaux au fond des mines de fer - Inhalation de poussières ou fumées d'oxyde de fer
Bâtiment et travaux publics	<ul style="list-style-type: none"> ■ Creusement des tunnels ■ Asphaltage des routes ■ Autres BTP avec exposition chronique et/ou à des niveaux excessifs de gaz-poussières-vapeurs
Fonderie sidérurgie et	<ul style="list-style-type: none"> ■ Expositions à plusieurs particules minérales (poussières métalliques, charbon, silice) ■ Exposition à des gaz ou des fumées (émissions des fours, fumées métalliques, oxyde de soufre ou d'azote)
Industrie textile	<ul style="list-style-type: none"> ■ Employés de filature de coton, lin, chanvre, sisal
Métiers agricoles	<ul style="list-style-type: none"> ■ Métiers concernés par l'utilisation de produits type pesticides ■ Milieu céréalier : ouvriers des silos, dockers, employés de meunerie ■ Production laitière ■ Élevage de porcs ■ Élevage de volailles
	<p data-bbox="533 1144 1114 1167">Activité professionnelle avec risque possible de BPCO</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Travailleurs du bois : menuiserie, ébénisterie, scierie ■ Soudage ■ Cimenterie ■ Usinage et transformation des métaux ■ Exposition aux émissions diesel

Annexe 2 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la BPCO proposé par la SPLF (2021) (25)



Annexe 3 : Items du score MRCI selon les sections A, B et C (31)

MRCI component A: form/route			MRCI component B: dosing frequency			MRCI component C: special instructions	
Selected form/route combinations from original MRCI developers			Selected dosing frequency combinations from original MRCI developers			Selected special directions from original MRCI developers	
Dosage Form	Route	Weight	Frequency 1	Frequency 2	Weight	Direction	Weight
Tablet	Oral	1.0	Once a day	As needed	0.5	Take/use at specific times	1.0
Spray	Topical	1.0	Once a day		1.0	Take/use in relation to food	1.0
Gel	Topical	2.0	At bedtime		1.0	Multiple units at one time	1.0
Spray	Nasal	2.0	Every other day		2.0	Break or crush tablet	1.0
Drop	Oral	2.0	Three times a day		3.0	Tapering/increasing dose	2.0
Drop	Ophthalmic	3.0	Every 8 h		3.5	Alternating dose	2.0
Accuhaler	Inhalation	3.0	Every 8 h	As needed	2.0		
Ampoule pen	Subcutaneous	3.0	Every 6 h		4.5		
Ampoule	Subcutaneous	4.0	Every 6 h	As needed	2.5		
Additional form/route weights established by committee for this EHR application			Examples of additional '& as needed' frequency weights established for this EHR application			Additional special instruction established by committee for this EHR application	
Liquid	Intravenous	3.0	Every 8 h	& as needed	4.0	Take/use based on sliding scale	2.0
Implant	Subcutaneous	1.0	Every 6 h	& as needed	5.0		
MRCI instructions: A given form/route combination is counted only once within a regimen. For example, if a patient's regimen solely consists of five tablets orally their component A subscore=1 EHR translation: A total of 460 form/route data field combinations was identified—all could be collapsed and linked with the established MRCI weights with two exceptions: medication implants and medications administered via intravenous therapy			MRCI instructions: Frequency weights are tabulated to account of all medications. For example, if a patient is on five medications with a frequency of 'once a day', that patient's MRCI component B subscore=5 EHR translation: The EHR had two drop-down menus to specify frequency and some special instructions; 376 data field combinations were reviewed and coded based on the MRCI developer specified weights with one exception: if the 2nd frequency field indicated '& as needed' the weight was increased by 0.5			MRCI instructions: A weight is given for each instruction per medication. If a patient is on a single medication that needs to be crushed and taken with meals, the component C subscore for that medication=2 EHR translation: Special instructions were obtained from multiple fields in the EHR, including the frequency field that had indicators such as to be taken at bedtime, in the morning, with meals and the comments field with was scanned for words like crushed, sliding scale along with other terms	

Annexe 4 : Check-list PRISMA (35)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	✓
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	En partie
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	✓
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	✓
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	✓
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	✓
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	✓
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	✓
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	✓
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	✓
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	✓
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	✗
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	✓
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	NA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	NA
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	✓
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	✓
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	✗
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	✗
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	✗
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	✓
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	✗
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	✓
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	✗
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	✓
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	✓
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	✓
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	✗
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	✗
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	✗

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	✓
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	✓
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	✓
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	✓
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	NA
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	NA
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	NA
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	NA
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	NA
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	NA

*NA = non-applicable

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023 / 2024

Nom : CHACHULSKI

Prénom : Aurianne

Titre de la thèse : « Revue systématique de la littérature : La polymédication est-elle facteur de risque d'exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ? »

Mots-clés : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), Polypharmacie, Exacerbation

Résumé :

La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie chronique respiratoire complexe aux nombreux mécanismes et facteurs de risque. Les patients BPCO présentent souvent des comorbidités associées, avec le recours à de nombreux traitements médicamenteux. En cas de prise quotidienne de 5 médicaments ou plus, il s'agit de polymédication. De ce fait, la prise en charge de la BPCO, et notamment de ses exacerbations, constitue un véritable enjeu. L'objectif de cette revue systématique de la littérature est de déterminer si la polymédication des patients BPCO peut être considérée comme facteur de risque d'exacerbation. Pour cela, la méthodologie PRISMA a été réalisée au travers d'une recherche dans Embase®, Medline® et Web of Science® par deux collaborateurs indépendants et à l'aveugle. Au total, 9 publications ont été incluses. Le faible nombre d'articles et l'hétérogénéité des données sur le sujet ne permet pas d'établir un lien formel entre la polymédication et la survenue d'exacerbation de BPCO. Toutefois, ce travail souligne l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine afin d'optimiser la prise en charge et l'adhésion thérapeutique des patients BPCO.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Thierry DINE

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Lille, CH de Loos-Haubourdin*

Directeur, conseiller de thèse :

Monsieur le Docteur Maxime PEREZ

*Praticien Hospitalier - Pharmacien
CHU de Lille*

Asseseurs :

Madame le Docteur Morgane MASSE

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie de Lille, CHU de Lille*

Monsieur le Professeur Olivier LE ROUZIC

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier - Pneumologue
Faculté de Médecine de Lille, CHU de Lille*