UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR MÉDECINE PHARMACIE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

PRISE EN CHARGE DE LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE GRACE À UNE NOUVELLE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE : LA TRIPLE THÉRAPIE

présentée et soutenue publiquement
le 6 Novembre 2020 à POITIERS

par Mademoiselle **Agathe GIRAUDET**
Née le 7 octobre 1992

Composition du jury :

Président : Pr Jean-Christophe Olivier, Professeur de pharmacie galénique

Membre : Paul Morel, Pharmacien

Directeur de thèse : Dr Caroline Pinet-Charvet, Maitre de conférence en Physiologie

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie (HDR)
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

Sommaire

Sommaire 3

Remerciements 6

Table des tableaux 7

Table des figures 8

Siglaire 10

Introduction 12

I BPCO, son diagnostic et son évaluation 16

I.1 Définition 16

I.2 Epidémiologie 16

I.3 La prévalence 17

I.3.1 Sujets à risque 17

I.3.2 Morbidité et impact sur la qualité de vie 17

I.3.3 Exacerbations, hospitalisations et mortalité 18

I.3.4 Coût social et économique 18

I.3.5 Etiologies et facteurs favorisants 19

I.3.5.1 Le tabac 20

I.3.5.2 Exposition professionnelle 20

I.3.5.3 Pollution domestique et atmosphérique 20

I.3.5.4 Facteur génétique 21

I.4 Mécanisme de développement de la BPCO 21

I.4.1 Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique 21

I.4.1.1 Les macrophages 22

I.4.1.2 Les polynucléaires neutrophiles 23

I.4.1.3 Les lymphocytes 23

I.4.2 Remodelage des voies aériennes 23

I.4.2.1 Atteinte des bronchioles 24

I.4.2.2 Augmentation du tonus des muscles lisses 25

I.4.2.3 Hypersécrétion de mucus : bouchons de mucus 25

I.4.2.4 Perte des attaches alvéolaires 25

I.4.2.5 Atteinte du parenchyme : Emphysème 25

I.4.3 Atteinte vasculaire 27

I.4.4 Rôle du stress oxydatif 27

I.5 De l'obstruction bronchique à la dyspnée ... 29
I.6 L'évolution de la maladie, complications pulmonaires et systémiques ... 30
I.6.1 Les exacerbations ... 30
I.6.2 Insuffisance respiratoire chronique ... 31
I.6.3 Les effets systémiques et comorbidités ... 31
I.6.3.1 Comorbidités cardiovasculaires ... 32
I.6.3.2 Troubles osseux et musculaires ... 32
I.6.3.3 Anémie ... 33
I.6.3.4 Troubles psychiques ... 33
I.6.3.5 Cancer broncho-pulmonaire ... 33
I.7 Dépistages, diagnostics et évaluation de sévérité ... 34
I.7.1 Dépistage ... 35
I.7.1.1 Examen clinique ... 35
I.7.1.2 Signes cliniques ... 35
I.7.2 Diagnostic ... 39
I.7.2.1 La spirométrie ... 40
I.7.2.2 La pléthismographie ... 45
I.7.3 Évaluation de la sévérité ... 45
I.7.3.1 Degré d'obstruction bronchique ... 45
I.7.4 Examens complémentaires ... 48
II Prise en charge thérapeutique de la BPCO ... 50
II.1 Objectifs ... 50
II.2 Prise en charge thérapeutique globale ... 50
II.2.1 Classification améliorée, selon la sévérité ... 51
II.2.2 Prise en charge, revue par la Société de Pneumologie de Langue Française ... 52
II.2.3 Prise en charge des facteurs de risque ... 53
II.2.3.1 L'arrêt du tabac ... 53
II.2.3.2 Prise en charge médicamenteuse ... 54
II.2.3.3 La cigarette électronique ... 57
II.2.3.4 Thérapies comportementales ... 58
II.2.4 La vaccination ... 59
II.2.4.1 Vaccination antigrippale ... 59
II.2.4.2 Vaccination anti-pneumococcique ... 59
II.2.5 Prise en charge et prévention des exacerbations ... 60
II.2.6 Détecter les autres facteurs de risque ... 60
II.3 Prise en charge symptomatique médicamenteuse ... 61

II.3.1 Les bronchodilatateurs 62
II.3.1.1 Les Beta-2 agonistes 62
II.3.1.2 Les anticholinergiques 65
II.3.2 Les corticoïdes 69
II.3.3 Traitement complémentaire recommandé 71
II.3.3.1 La théophylline 71
II.3.4 Utilisation des dispositifs d'inhalation 72
II.3.4.1 Les aérosols doseurs et leur efficacité 73
II.3.4.2 Les chambres d'inhalation 76
II.3.4.3 Les inhalateurs de poudre sèche 77
II.3.5 Comment choisir un bon dispositif inhalation 86
II.4 Réhabilitation respiratoire 88
III Nouvelle prise en charge médicamenteuse 89
III.1 Les trithérapies existantes 89
III.2 L'efficacité de la trithérapie 90
III.2.1 Etude TRILOGY 90
III.2.2 L'étude TRINITY 93
III.2.3 Etude IMPACT 95
III.2.4 Une étude de comparaison des dispositifs : Étude VAN DER PALEN 98
Conclusion 101
Résumé 102
Summary 103
Bibliographie 104
Webographie 108

REMERCIEMENTS

Je tiens tout particulièrement à remercier Monsieur Jean-Christophe Olivier et Madame Caroline Pinet-Charvet, d'avoir respectivement accepté d'être président du jury et directeur de cette thèse. Ils ont été, durant ma scolarité, des professeurs passionnés. Leur investissement et leur dévouement dans la spécialité industrie de l'Université de Pharmacie de Poitiers sont grandement appréciés. J'ai également une pensée pour Madame Dejean Catherine avec qui j'avais initié ce travail et dont les conseils m'ont été précieux dans le commencement de ma thèse.

Je voudrais également remercier Monsieur Paul Morel, membre du jury de ma thèse, pour m'avoir conseillée et écoutée durant l'écriture de celle-ci. Enfin, je le remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et de la confiance qu'il m'a accordée tout au long de mon parcours de pharmacienne.

Je tiens à remercier ma famille pour leur soutien sans faille, chaque personne qui a contribué de façon directe ou indirecte à la rédaction de cette thèse et à l'obtention de mon diplôme de Docteur en Pharmacie, et surtout Pierre Goubet, mon compagnon, pour sa relecture attentive et son esprit critique.

À mes ami(e)s qui ont toujours été présent(e)s lors de nos années d'études, à tous ces moments partagés ensemble.

Bénédicte, merci pour ta lecture attentive et tes remarques constructives.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Interprétation du DEP (Débit Expiratoire de Pointe) mesuré 37
Tableau 2 : Classification de la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air dans la BPCO 46
Tableau 3 : Échelle MRC modifiée de la dyspnée 46
Tableau 4 : Posologie des substituts nicotiniques pour un score de Fagerström < 5 55
Tableau 5 : Posologie des substituts nicotiniques pour un score de Fagerström entre 5 et 7 55
Tableau 6 : Posologie des substituts nicotiniques en fonction de Fagerström > 7 56
Tableau 7 : Tableau comportemental des 5A pour l'arrêt du tabac 58
Tableau 8 : Tableau des métiers en fonction des risques de BPCO 61
Tableau 9 : Posologie des β2 agonistes de courte durée d'action 64
Tableau 10 : Posologie des β2 agonistes de longue durée d'action 65
Tableau 11 : Posologie des anticholinergiques de courte durée d'action 67
Tableau 12 : Posologie des anticholinergiques de longue durée d'action 67
Tableau 13 : Posologie de l'association β2-agoniste et anticholinergique 68
Tableau 14 : Posologie de l'association LABA + LAMA 68
Tableau 15 : Posologie de l'association Corticoïdes inhalés + LABA 70
Tableau 16 : Posologie de l'association Corticoïdes inhalés + LABA 70
Tableau 17 : Effets indésirables et interactions médicamenteuses avec la théophylline 72
Tableau 18: Résumé des erreurs par système d'inhalation 86
Tableau 19 : Trithérapies utilisées dans le traitement de la BPCO90
Tableau 20 : Résultats sur les critères principaux de l'étude TRILOGY 92
Tableau 21 : Résultats à 26 semaines sur les exacerbations de l'étude Trinity 94
Tableau 22 : Résultats à 24 semaines sur les exacerbations de l'étude Impact 96
Tableau 23 : Résultats à 52 semaines sur les exacerbations de l'étude Impact 97
Tableau 24 : Résultats sur les comparaisons de dispositifs de l'étude Van der Palen 99

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Graphique montrant l'intérêt pour le mot clé BPCO par les internautes en France en 2019 13
Figure 2 : Classification des régions ayant enregistré le plus fort pourcentage d'utilisation du mot clé « BPCO » en 2019 13
Figure 3 : Classification des sujets associés au mot clé « BPCO » recherchés par les internautes en 2019 14
Figure 4 : Variations régionales de la mortalité liée à la bronchopneumopathie chronique obstructive (causes multiples) et des hospitalisations liées à des exacerbations de BPCO. 18
Figure 5 : Mécanisme de l'inflammation 22
Figure 6 : BPCO, l'autre maladie du tabac. 24
Figure 7 : Changement des alvéoles dans les maladies pulmonaires 26
Figure 8 : Photo du peakflow® 38
Figure 9 : Photo du mini-spiromètre électronique 38
Figure 10: Prise en charge diagnostic d'une BPCO 40
Figure 11 : Spirogramme illustrant les subdivisions de la capacité totale 41
Figure 12 : Courbe de spirométrie débit/volume 44
Figure 13 : Questionnaire CAT 47
Figure 14 : Outils d'évaluation de la BPCO amélioré, Initiative mondiale pour la BPCO 48
Figure 15 : Stratégie thérapeutique selon les stades de sévérité GOLD 51
Figure 16 : Prise en charge thérapeutique grâce aux recommandations GOLD 52
Figure 17 : Prise en charge thérapeutique grâce aux recommandations de SPLF 53
Figure 18 : Stimulation des récepteurs B2-adrénergiques et voie de relaxation des muscles lisses bronchiques 63
Figure 19 : Méthode d'utilisation des aérosol doseur 74
Figure 20 : Méthode d'utilisation de l'Autohaler 75
Figure 21 : Méthode de préparation du Rapihaler 75
Figure 22 : Méthode d'utilisation du Rapihaler 76
Figure 23 : Méthode d'utilisation de la chambre d'inhalation 77
Figure 24 : Méthode d'utilisation du Aerolizer 78

Figure 25 : Méthode d’utilisation du Handihaler 79
Figure 26 : Méthode d’utilisation du Autohaler 79
Figure 27 : Méthode d’utilisation du Diskus 80
Figure 28 : Méthode d’utilisation du Nexthaler 81
Figure 29 : Méthode d’utilisation du Turbuhaler 81
Figure 30 : Méthode d’utilisation de l’Ellipta 82
Figure 31 : Méthode d’utilisation du Novolizer 83
Figure 32 : Méthode d’utilisation du Easyhaler 83
Figure 33 : Méthode d’utilisation du Clickhaler 84
Figure 34 : Méthode d’utilisation du Spiromax 85
Figure 35 : Méthode de préparation du Respimat 85
Figure 36 : Méthode d’utilisation du Respimat 86

SIGLAIRE

AATD	Déficit héréditaire sévère en Alpha-1-Antitrypsine
ALD	Affection de Longue Durée
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CA	Courte durée d'Action
CAT	*COPD Assessment Test*
CI	Capacité Inspiratoire
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CSI	Corticostéroïdes Inhalés
CVF	Capacité Vitale Forcée
CVL	Capacité Vitale Lente
DEM	Débit Expiratoire Maximal
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
ECG	Electrocardiogramme
EOS	Le taux d'Eosinophilie Sanguine
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
GOLD	*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*
GLORI-COPD	Score Glori pour la détection de la COPD *(chronic obstructive pulmonary disease)*
IL-8	Interleukine 8
IMC	Indice de Masse Corporelle
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IRC	Insuffisance Respiratoire Chronique
LA	*Long acting* = Longue durée d'Action
LABA	*Long Acting Bêta Adrenergic*
LAMA	*Long Acting Muscarinic Adrenergic*
LTB4	Leucotriene B4
mBMRC	*Modified British Medical Research Council*
NIH	*National Institut for Health*
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEEP	Positive End Expectory Pressure

SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
TDI	*Transition Dyspnea Index*
TGF- β	*Transforming Growth Factor Beta*
TM6	Test de Marche de 6 minutes
TVO	Trouble Ventilatoire Obstructif
VC	Volume Courant
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VEMS1	Volume Expiratoire Maximal à la seconde 1
VR	Volume Résiduel
VRI	Volume de Réserve Inspiratoire

INTRODUCTION

La BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) est une pathologie qui fait parler d'elle ces dernières années, notamment parce que l'OMS a estimé en 2004 que 64 millions de personnes étaient atteintes de BPCO, dont 3 millions en étaient décédées. L'OMS prévoit aussi que la BPCO deviendra la troisième cause de décès dans le monde en 2020. En France, cette pathologie reste toujours méconnue de beaucoup de français. C'est pourquoi nous allons détailler dans cette thèse les causes de la BPCO, comment la diagnostiquer mais aussi quelles sont les nouvelles prises en charge.

Selon une étude de l'INPES en 2010, un tiers de la population française (34,8 %, soit 38,9 % des femmes et 30,4 % des hommes) utilise internet pour des questions de santé : 45 % des 15-30 ans, 43 % des 31-45 ans, 34 % des 46-60 ans et 20 % des 61-75 ans. Il est donc aujourd'hui très important, pour que la BPCO soit prise en charge de la meilleure façon possible, que les patients soient informés de cette pathologie et des causes de celle-ci. Aujourd'hui, le mot BPCO dans le moteur de recherche Google® affiche environ 1 070 000 résultats. Le premier résultat est celui édité par l'INSERM qui est un site évidemment validé et mis en ligne par le Ministère de la Santé. Il est suivi de sites publics ouverts à la modification par les internautes comme Wikipédia ou encore des forums de santé, dont le contenu scientifique n'est pas toujours prouvé par des publications scientifiques. Le patient peut donc être induit en erreur par de tels sites.

Regardons de plus près les tendances en France quant à la recherche du mot clé « BPCO » lors de ces dernières années. Le graphique ci-dessous (Figure 1) montre l'évolution de l'intérêt pour le mot clé BPCO par les internautes en France sur l'année 2019.

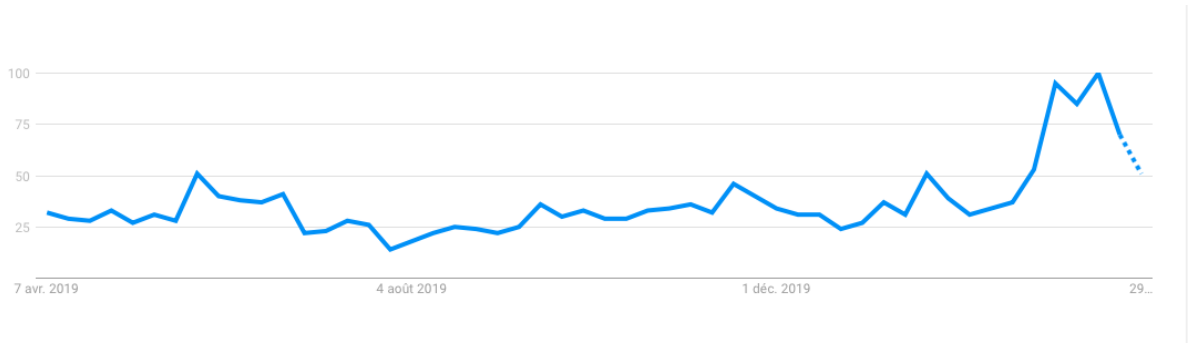
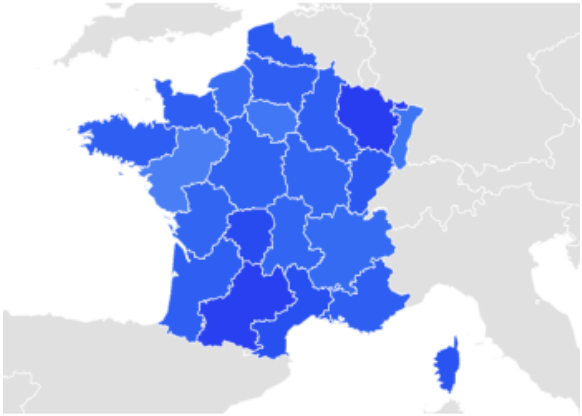


Figure 1 : Graphique montrant l'intérêt pour le mot clé BPCO par les internautes en France en 2019 « Figure extraite de Google Trend » (1)

Nous observons des pics de tendancequi peuvent être provoqués par des phénomènes tels qu'un dépistage plus important de la part des professionnels de santé, des articles dans les médias, des congrès, une vigilance plus importante chez les personnes à risques, etc.

En 2019, la région ayant enregistré le plus fort pourcentage d'utilisation de ce mot clé « BPCO » est la région Lorraine suivi de la région Midi-Pyrénées (Figure 2).



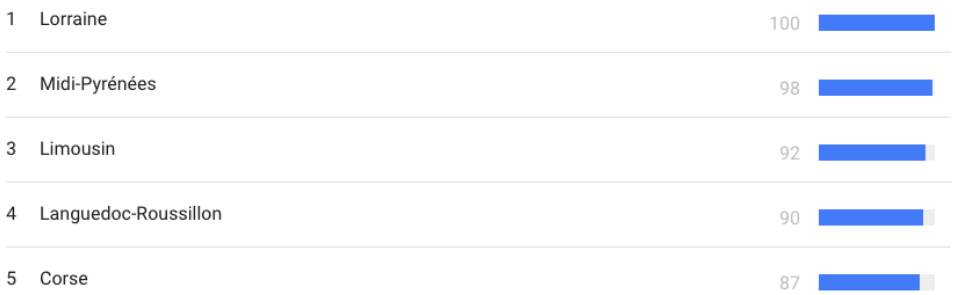


Figure 2 : Classification des régions ayant enregistré le plus fort pourcentage d'utilisation du mot clé « BPCO » en 2019 « Figure extraite de Google Trend » (1)

L'onglet « Sujets Associés » dans Google Trend® nous indique l'évolution des mots clés associés à BPCO, soit en pourcentage soit en terme de « record » lorsque les résultats ont montré une progression fulgurante (Figure 3). Ceci est peut-être dû au fait que ces sujets soient nouveaux et qu'ils aient enregistré peu de recherches par le passé (voire aucune).

1	Maladie respiratoire - Maladie	Record
2	Salbutamol - Sujet	Record
3	Maladie vasculaire - Maladie	Record
4	Crachat - Sujet	Record
5	Dépistage - Sujet	Record

Figure 3 : Classification des sujets associés au mot clé « BPCO » recherchés par les internautes en 2019 « Figure extraite de Google Trend » (1)

Nous pouvons remarquer que le « dépistage » arrive en 5ème position et que les mots « maladies respiratoires » et « maladies vasculaires » arrivent respectivement en 1ère et 3ème position dans ce classement. L'ensemble de ces données révèle une prise de conscience récente de la population sur cette pathologie. Or, de nos jours, si le traitement n'est plus un problème car il est possible de prévenir ou de limiter la BPCO, le diagnostic en est toujours un. Les signes cliniques de la BPCO restent multiples et ils ne conduisent que rarement à un dépistage de la BPCO. Par conséquent, c'est une pathologie silencieuse qui coûte cher à la société. Les conséquences de la BPCO sur l'état de santé sont désastreuses et engendrent un surcoût pour le système social et sanitaire, notamment à cause d'une consommation accrue de médicaments et de soins médicaux ainsi qu'un allongement de la durée d'hospitalisation et de la durée des traitements.

Au vu de ces différents constats et observations, il parait évident que la BPCO représente un enjeu de santé publique en France. Cette thèse a pour objectif de faire un bilan des pratiques actuelles en termes de dépistage et de prise en charge de la BPCO, mais aussi d'étudier une nouvelle approche thérapeutique : la trithérapie.

La première partie de cette thèse traitera de la BPCO, son diagnostic et son évaluation, la deuxième partie s'intéressera à la prise en charge thérapeutique globale, et la troisième partie ciblera plus spécifiquement la triple thérapie.

I LA BPCO, SON DIAGNOSTIC ET SON EVALUATION

I.1 DEFINITION

La BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) est définie comme une maladie respiratoire chronique, lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. Cette définition scientifique est validée et reconnue par l'ensemble des sociétés savantes. Elle est définie par le consensus GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*), qui a été rédigé en partenariat avec l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et le *National Institute of Health* nord-américain. Elle est approuvée et reprise en France par la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) et les agences de santé. (2) (3)

La BPCO se définit par trois facteurs (4):

- Une atteinte pulmonaire et bronchique, entrainant une toux chronique et des expectorations matinales.
- Un trouble ventilatoire obstructif qui n'est pas complètement réversible et qui se mesure grâce à une EFR (Exploration fonctionnelle respiratoire) permettant de poser le diagnostic
- Une pathologie chronique évolutive

Dans les stades de BPCO les plus sévères, il peut y avoir apparition d'une dyspnée et donc une altération de la qualité de vie des patients.
La BPCO est une pathologie évolutive ponctuée d'exacerbations qui peuvent conduire à une hospitalisation, le pronostic vital du patient peut même être engagé.

I.2 EPIDEMIOLOGIE

D'après l'OMS, en 2016 plus de 251 millions de personnes souffraient de BPCO dans le monde. Elle est la cause de plus de 3 millions de décès en 2015 et deviendrait d'ici 2020, la 3eme cause de mortalité.

En France, il y aurait plus de 3,5 millions de personnes concernées par cette maladie, ce qui lui confèrerait, après l'asthme, la deuxième place dans les pathologies respiratoires. Elle est aussi responsable de 16 000 décès par an. (5) (6)

I.3 LA PREVALENCE

En France, la BPCO touche presque autant de femmes (7%) que d'hommes (8,3%). Sa prévalence est donc estimée à 7,5% chez les adultes de plus de 45 ans et augmente avec l'âge du patient.

Le vieillissement de la population ainsi que l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes devraient entrainer une augmentation de la prévalence dans les années à venir ainsi qu'un écart de prévalence entre les deux sexes.(4–7)

I.3.1 Sujets à risque

Jusqu'à aujourd'hui, le profil type du patient BPCO était l'homme de plus de 45 ans ayant fumé toute sa vie. Ce profil tend à se modifier au cours des années car les modes de vie évoluent. En effet, on commence à observer une augmentation de la BPCO chez les femmes, qui fument aussi de plus en plus. On observe aussi une augmentation du taux de BPCO chez le non-fumeur. (7) (8)

Plusieurs études sont en cours prouvant le rôle probable ou supputé des facteurs génétiques, de la pollution atmosphérique, du tabagisme passif, des expositions professionnelles, des formes persistantes d'asthme, des fumées de ménage (résultant de la combustion de biomasse dans les habitations des pays pauvres), de l'alimentation, et enfin de la tuberculose. (9) (10)

I.3.2 Morbidité et impact sur la qualité de vie

Puisque la BPCO va devenir la 3ème cause de mortalité dans le monde, le nombre de décès par BPCO dépasserait donc les 3 millions de patients. L'évolution de cette pathologie entraine une altération de la qualité de vie ainsi qu'un handicap dans les stades les plus avancés. Pour qualifier l'altération de la qualité de vie, il faut

prendre en compte le nombre d'exacerbations, le recours à l'oxygénothérapie, l'atteinte respiratoire mais aussi le nombre d'hospitalisations.

I.3.3 Exacerbations, hospitalisations et mortalité

En France, les principaux motifs d'hospitalisation des personnes atteintes de BPCO sont les exacerbations. Cela représente 130 000 admissions par an, et ce chiffre ne cesse d'augmenter. Les exacerbations sont aussi un facteur de gravité de la maladie car on estime que 45% des patients décèdent dans les quatre ans suivant une hospitalisation(11) : (voir Figure 4).

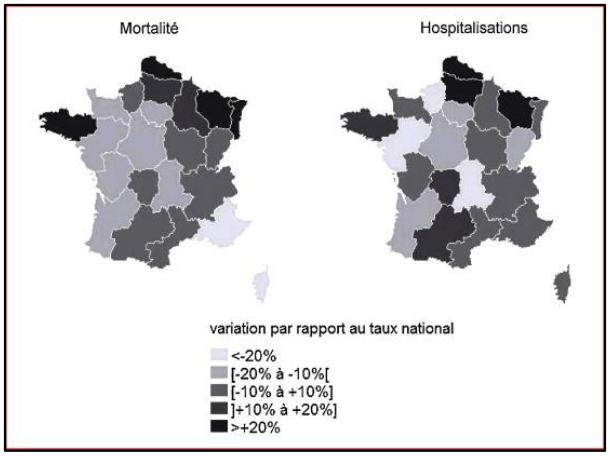


Figure 4 : Variations régionales de la mortalité liée à la bronchopneumopathie chronique obstructive (causes multiples) et des hospitalisations liées à des exacerbations de BPCO, concernant les adultes de 45 ans ou plus, en France métropolitaine, entre les années 2004-2006. Figure extraite de « Prise en charge et coûts de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France en 2011» (11)

En 2006, les taux bruts de mortalité par BPCO étaient de 41 / 1 000 000 chez les hommes et 17 / 1 000 000 chez les femmes âgées de 45 ans ou plus. Les décès liés à la BPCO prédominent en hiver. (11) (12)

I.3.4 Coût social et économique

On estime chaque année entre 3,5 et 11,5 milliards d'euros, les dépenses imputables à la BPCO en France, c'est-à-dire 6% des dépenses totales de santé.

Pour les BPCO sans ALD (Affection de Longue Durée) et de type léger à sévère, la prise en charge par patient par année est de 4 300€. Pour les patients en ALD ou atteints de BPCO très sévère, celle-ci peut augmenter jusqu'à 20 000€ par an.
Le coût le plus important est lié aux exacerbations qui représentent 20% du coût total. (11)

I.3.5 Etiologies et facteurs favorisants

Dans le monde, le facteur de risque de la BPCO le plus fréquemment rencontré est la fumée de tabac. La pollution extérieure, professionnelle et domestique, de l'air sont les autres facteurs de risque. Elle peut aussi apparaitre chez les non-fumeurs. La prévalence de la BPCO chez des patients sans aucune exposition tabagique est estimée entre 2,5 % à 6,5 %. (4) (13) (14)

Le risque de développer une BPCO est associé à des facteurs, détaillés ci-dessus :

- Fumée du tabac
- Pollution aérienne domestique : causée par les biocombustibles utilisés pour la cuisine et le chauffage
- Expositions professionnelles : poussière organique et inorganique, agent chimique et fumée
- Pollution de l'air extérieur
- Facteurs génétiques : AATD (déficit héréditaire sévère en α-1-antitrypsine) (11)
- Âge et sexe : le vieillissement et le sexe féminin augmentent le risque de BPCO
- Croissance et développement pulmonaire
- Situation socio-économique : le risque de développer une BPCO est inversement proportionnel au statut socio-économique. (11)
- Asthme et hyperactivité des voies aériennes
- Bronchite chronique
- Infections au cours de l'enfance

Dans les paragraphes suivants, nous allons détailler ces facteurs favorisants.

I.3.5.1 Le tabac

Aujourd'hui, 30 % des français de plus de 18 ans fument du tabac quotidiennement, soit 13,4 millions de personnes. C'est la première cause de mortalité en France. A 65 ans, un patient qui continue de fumer a 50% de risque d'avoir une BPCO. La BPCO est provoquée à 80% par le tabac que l'on soit fumeur ou victime du tabagisme passif. (15)

I.3.5.2 Exposition professionnelle

C'est le 2ème facteur favorisant de la BPCO. En effet, chez les patients non-fumeurs, on attribue l'exposition professionnelle à 31% des cas.
Les milieux professionnels les plus touchés sont :

- Les milieux agricoles liés aux particules organiques
- Les milieux industriels, dans les mines
- La sidérurgie ou l'industrie du bois à cause des particules de charbon et de silice
- Les milieux textiles avec l'exposition aux poussières végétales, comme le coton et le lin.

Actuellement, un dépistage de ces expositions professionnelles est systématiquement réalisé. Cette recherche permet de classer la pathologie comme maladie professionnelle quand il existe un lien de causalité. (14) (16)

I.3.5.3 Pollution domestique et atmosphérique

Il est prouvé que la pollution atmosphérique extérieure et intérieure est un facteur aggravant chez les patients présentant une BPCO sévère. Le nombre d'hospitalisations pour cause d'exacerbations de BPCO augmente pendant les pics de pollution. (17)

La pollution domestique concerne essentiellement les pays en voie de développement, dans les logements mal ventilés où l'exposition au charbon est importante. (18)

I.3.5.4 Facteur génétique

Un seul facteur génétique a été reconnu responsable de la BPCO, il s'agit du déficit en α1-antitrypsine. Toutefois, cela ne représente que 2% des patients atteints de BPCO. (19)

I.4 MECANISME DE DEVELOPPEMENT DE LA BPCO

Le marqueur prédominant de la BPCO est l'obstruction bronchique progressive associée à une inflammation pulmonaire chronique et à un remodelage bronchique. A cette obstruction s'ajoutent des mécanismes immunologiques ainsi que des prédispositions génétiques, comme nous allons le détailler dans les paragraphes suivants. (20) (21) (22)

I.4.1 Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique

L'inflammation pulmonaire chronique est provoquée par l'inhalation de gaz et de particules nocives (comme celles contenues dans la fumée de cigarette) qui, au contact de l'épithélium bronchique et alvéolaire, entrainent l'activation de mécanismes de l'immunité innée pulmonaire et aussi de l'immunité adaptative (19).
Plus précisément, les cellules épithéliales des voies aériennes de conduction et les macrophages alvéolaires activés par les molécules nocives vont alors synthétiser des médiateurs de l'inflammation, tels que le leucotriène B4 (LTB4) et des chimiokines dont l'IL-8 (interleukine 8) (Figure 5). Ces deux puissants médiateurs chimiotactiques vont ainsi provoquer le recrutement de cellules inflammatoires dans les voies aériennes et le tissu pulmonaire.

Les principales cellules inflammatoires retrouvées chez les patients atteints de BPCO sont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (immunité innée) et les lymphocytes T en particulier CD8+. (23) L'accroissement de leur nombre dans les tissus pulmonaires entrainera un remodelage des voies aériennes.

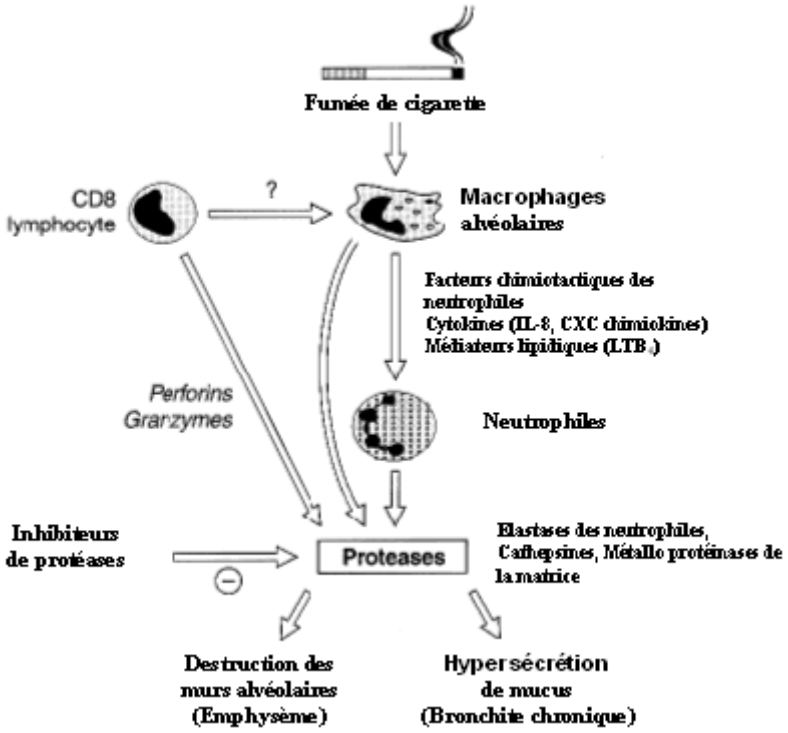


Figure 5 : Mécanisme de l'inflammation extraite de : « Inflammation et BPCO : nouvelles données pour un ancien concept ».Revue des Maladies Respiratoires (21)

I.4.1.1 Les macrophages

La quantité de macrophages est fortement augmentée dans les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire, les bronches et les alvéoles.. Leur nombre est corrélé à l'aggravation de l'atteinte respiratoire. Ils proviennent des monocytes du sang qui se différencient dans le tissu pulmonaire. Les macrophages sont les cellules essentielles de l'inflammation chronique. Une fois activés par les éléments nocifs de la fumée de cigarette, ils synthétisent et libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α (*Tumor Necrosis Factor alpha*), l'IL-8 et des médiateurs lipidiques (le LTB4) entrainant le recrutement et la stimulation de cellules inflammatoires

supplémentaires qui sont des polynucléaires neutrophiles (Figure 5) et des lymphocytes.
Les macrophages sécrètent aussi des substances cytotoxiques (protéases, radicaux libres) sources de fibrose et du remodelage de la matrice extracellulaire.

I.4.1.2 Les polynucléaires neutrophiles

Leur nombre est plus important dans les expectorations de patients atteints de BPCO que chez les personnes saines. Il est corrélé à la gravité de la BPCO. Les neutrophiles en libérant des protéases telles que les élastases, des cathepsines ainsi que des oxydants et des peptides toxiques (les défensives) entrainent une altération tissulaire.

I.4.1.3 Les lymphocytes

Leur nombre est également fortement augmenté dans les voies respiratoires terminales des patients emphysémateux. La population de CD8 cytotoxiques est élevée alors que celle des CD4 est minoritaire. Il est probable que les lymphocytes CD8 soient attirés dans les tissus pulmonaires par des chimiokines engendrées par les macrophages.
Comme pour les macrophages et les neutrophiles, le taux de CD8 est corrélé à la sévérité du syndrome obstructif mais aussi à la sévérité de l'emphysème.
Les cellules T CD8+ une fois activées provoquent une cytolyse et une apoptose des cellules épithéliales alvéolaires en libérant la perforine, la granzyme (Figure 5) et le TNF-α.

I.4.2 Remodelage des voies aériennes

L'inflammation des voies aériennes entraine ensuite une modification de la structure des compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO : les bronches, les bronchioles, le parenchyme pulmonaire et la vascularisation pulmonaire. Mais le lieu principal de l'obstruction bronchique se situe au niveau des bronchioles dont le diamètre est inférieur à 2 mm, et jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Le rétrécissement du calibre de ces bronchioles et l'épaississement de leur paroi (au niveau de l'épithélium, du chorion et du muscle lisse de la sous-muqueuse) ainsi que la présence de bouchons de mucus dans la lumière bronchiolaire, expliquent la majeure partie de l'obstruction bronchique.

Les cellules ciliées, présentes normalement tout le long des voies aériennes, sont de moins en moins nombreuses et sont alors remplacées par des cellules à mucus. Cela correspond à une hyperplasie des cellules caliciformes. (19)

I.4.2.1 Atteinte des bronchioles

L'atteinte bronchiolaire est caractérisée par le dépôt de matrice extracellulaire péri-bronchiolaire, constituée de fibres épaisses de collagène. Cette fibrose péri-bronchiolaire entraine un épaississement de la paroi bronchiolaire (Figure 6). Les mécanismes conduisant à la fibrose péri-bronchiolaire restent mal identifiés mais deux causes principales semblent se dégager :

- Une cicatrisation anormale en réponse à la réaction inflammatoire.
- Une augmentation de la synthèse de facteurs de croissance pro-fibrotiques comme le TGF-β (*Transforming Growth Factor-β*). (25) (24)
-

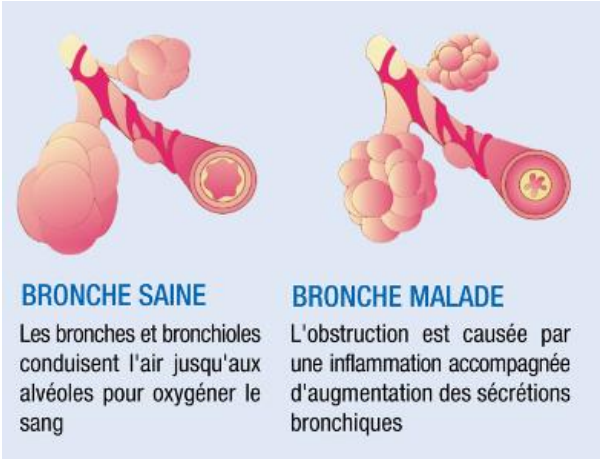


Figure 6 : la BPCO, l'autre maladie du tabac. Figure extraite de : « La Fondation du souffle contre les maladies respiratoires. Définition et Principaux types d'emphysème. » (26)

Ces atteintes bronchiolaires ont des conséquences au niveau des bronches, telles qu'une augmentation du tonus des muscles lisses, une hypersécrétion de mucus et une perte des attaches alvéolaires. C'est ce que nous allons détailler ci-dessous.

I.4.2.2 Augmentation du tonus des muscles lisses

La couche musculaire lisse est épaissie par une hypertrophie des cellules musculaires, sans augmentation de leur nombre.

I.4.2.3 Hypersécrétion de mucus : bouchons de mucus

La présence de bouchons de mucus contribue à l'obstruction bronchique.
Ces bouchons de mucus sont formés par l'accumulation de glycoprotéines de haut poids moléculaire, les mucines, dont les principales sont MUC5B et MUC5AC, et également de cellules inflammatoires.

I.4.2.4 Perte des attaches alvéolaires

La perte des structures élastiques alvéolaires est bien connue dans l'emphysème et participe à l'obstruction bronchique *via* la diminution des forces de rétraction élastique qui s'exercent sur les bronchioles. Les bronchioles ont alors tendance à se fermer anormalement (Figure 6 et 7).

I.4.2.5 Atteinte du parenchyme : Emphysème

Les lésions du parenchyme sont essentiellement des lésions d'emphysème (Figure 7). Elles sont caractérisées par un élargissement des espaces aériens (au-delà des bronchioles terminales) avec destruction des parois alvéolaires sans fibrose alvéolaire.

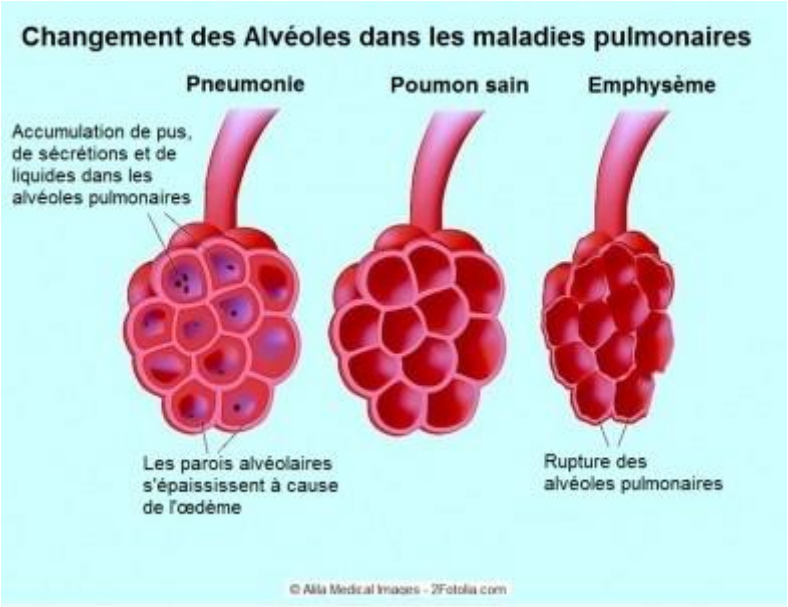


Figure 7 : Changement des alvéoles dans les maladies pulmonaires. Figure extraite de : « https://www.physiotherapiepourtous.com/emphyseme-pulmonaire-traitement-esperance-de-vie/ »(27)

Il existe deux principaux types d'emphysèmes :

- Emphysème centro-lobulaire : la destruction concerne seulement le centre du lobule. Cela entraine une hypoxémie précoce conséquente caractéristique de la présence de zones alvéolaires mal ventilées ou dont la connexion avec les capillaires sanguins est inefficace.
- Emphysème pan-lobulaire : l'ensemble des structures du lobule (bronchioles respiratoires, alvéoles) est touché.

Cette forme d'emphysème est observée notamment au cours du déficit héréditaire en α1-antitrypsine.

L'α1-antitrypsine est un inhibiteur de la sérine protéase. Elle a pour fonction de protéger les tissus, et notamment l'élastine, contre des enzymes produites par les cellules inflammatoires. Elle protège donc les poumons contre les effets dommageables des protéases.

Un déficit en α1-antitryptine entraîne une augmentation de la destruction des tissus par les protéases et un emphysème.

Les deux types d'emphysème peuvent coexister au cours de la BPCO. (25) (27)

Les mécanismes de destruction des parois alvéolaires ne sont pas encore complètement élucidés car ils semblent dépendre de plusieurs facteurs. Deux hypothèses dominantes pourraient expliquer les lésions parenchymateuses observées dans la BPCO :

- le déséquilibre de la balance protéases/anti-protéases lié à une augmentation des enzymes protéolytiques qui sont produites par les cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages) et/ou à un déficit en anti-protéases.
- le déséquilibre entre la prolifération et la mort cellulaire, entrainant des anomalies dans les programmes de survie des cellules épithéliales alvéolaires et/ou des cellules endothéliales.

I.4.3 Atteinte vasculaire

Comme nous avons pu le voir, l'inflammation et l'infiltration vasculaire par les lymphocytes CD8+ et les macrophages participent au remodelage vasculaire. En effet, certains facteurs endothéliaux favorisent l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et la fibrose des vaisseaux pulmonaires. La destruction des vaisseaux pulmonaires contribuerait à l'augmentation de la pression dans la circulation pulmonaire. (28)

Comme nous avons pu le voir le remodelage des voies aériennes est la conséquence de trois types d'atteintes.

Tout d'abord une atteinte des bronchioles entrainant un épaississement de la paroi bronchiolaire, puis une atteinte du parenchyme entrainant un emphysème et enfin une atteinte vasculaire.

I.4.4 Rôle du stress oxydatif

Le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre de la balance entre les agents oxydants et les antioxydants, et cela, au bénéfice des oxydants. La majorité de ces oxydants provient de la fumée de cigarette, mais d'autres sont générés à partir

des particules inhalées ou libérées par les cellules inflammatoires activées, telle que les macrophages et les neutrophiles. (29)

Les agents oxydants provoquent des effets délétères sur le tissu pulmonaire, du fait de l'oxydation des protéines, des lipides, et de l'acide désoxyribonucléique sur lesquels ils agissent. De plus, les radicaux libres d'oxygène et d'azote peuvent donner naissance à des espèces non radicalaires mais également réactives comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochlorique (HOCl) et les péroxynitrites ($ONOO^-$).

L'inflammation joue également un rôle important dans la genèse du stress oxydatif pulmonaire. En effet, pour contrer les oxydants, un système d'anti-oxydant est présent dans l'organisme, en particulier au niveau du poumon. Mais ce système antioxydant semble dépassé chez les patients atteints de BPCO et chez les fumeurs : de nombreuses analyses ont relevé une concentration importante des espèces réactives de l'oxygène au niveau de leurs voies aériennes.
Ces augmentations sont encore plus marquées pendant les phases d'exacerbations de la maladie.
L'intensité et la persistance sur le long terme du stress oxydatif peuvent être responsables de plusieurs actions néfastes sur les poumons, directes ou indirectes : (30) (29)

- Actions directes :

Les oxydants sont impliqués dans l'hypersécrétion de mucus, l'altération de la clairance muco-ciliaire (avec des risques infectieux augmentés), la destruction de la matrice extracellulaire et l'altération de la production d'élastine (aggravant l'emphysème) ainsi que dans l'apoptose des cellules endothéliales.

- Actions indirectes :

Le stress oxydatif joue un rôle dans l'initiation et l'aggravation des phénomènes inflammatoires avec l'activation du facteur de transcription *Nuclear Factor-kappa B* (NF-kB) qui induit la production du TNF-α et de chimiokines (interleukine 8). Il entraine aussi un déséquilibre entre les protéases et les anti protéases, en activant des protéases et plus particulièrement les métallo-protéinases.(31)

I.5 DE L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE A LA DYSPNEE

Le trouble ventilatoire obstructif est défini par une limitation des flux aériens expiratoires. Cette limitation est liée à l'augmentation des résistances des débits aériens au travers de l'arbre bronchique et à une diminution de l'élasticité pulmonaire, c'est-à-dire des forces élastiques exercées par le parenchyme pulmonaire sur les bronchioles pour les maintenir ouvertes (2). Les bronchioles se ferment donc anormalement lors de l'expiration, ce qui entraine une distension pulmonaire.
Si le patient a besoin de ventiler plus intensément, il faut que les débits d'air qui traversent les bronches soient augmentés. Or, le patient atteint de BPCO ne peut pas augmenter ses débits. Il est donc obligé de ventiler à des volumes pulmonaires plus hauts, pour compenser la réduction des débits expiratoires. Cela va alors entrainer une augmentation de la charge des muscles inspiratoires, et en particulier de celle du diaphragme (24).

A la fin d'une expiration, le système respiratoire n'est pas revenu à son volume dit « de relaxation », correspondant à l'équilibre des pressions alvéolaire et de la pression atmosphérique. La pression alvéolaire étant alors supérieure à la pression atmosphérique, on parle de « Pression Positive de Fin d'Expiration » (PEEP), à l'origine de la dyspnée. (32)

I.6 L'EVOLUTION DE LA MALADIE, COMPLICATIONS PULMONAIRES ET SYSTEMIQUES

I.6.1 Les exacerbations

Selon la définition donnée en 2006 par les experts du GOLD, « Une exacerbation est un évènement caractérisé par une modification plus importante que les variations quotidiennes habituelles de la dyspnée, de la toux et/ou des expectorations chez un patient atteint de BPCO. Cette modification est de survenue aiguë et peut justifier une modification du traitement de fond. ».
Parfois, ce sont les exacerbations elles-mêmes qui permettent la découverte de la BPCO, car elles sont responsables de nombreuses hospitalisations, et d'une altération importante de la qualité de vie des patients. (3) (33)

Elles sont classées selon un degré de gravité croissante :

- Au stade léger : il est nécessaire d'adapter le traitement habituel, afin de traiter les exacerbations,
- Au stade modéré : il faut ajouter un corticoïde ou un antibiotique, au traitement habituel,
- Au stade sévère : il s'agit d'une décompensation grave, qui peut engager le pronostic vital. L'hospitalisation est donc nécessaire.

Les exacerbations peuvent être engendrées par différents facteurs :

- Les infections virales et bactériennes, principalement en période hivernale. Dans la plupart des cas il s'agit de rhinovirus, du virus de la grippe, le coronavirus et d'adénovirus,
- La pollution aux petites particules (<10mm) qui augmente la sensibilité aux infections,
- La mauvaise observance.

Les exacerbations peuvent apparaitre à chaque stade de la BPCO et ne sont pas sans conséquence pour le patient. En effet, ces phénomènes sont très éprouvants pour le corps et le patient mettra donc beaucoup de temps pour s'en remettre (jusqu'à plusieurs mois). A long terme, les exacerbations ont des conséquences sur la fonction

respiratoire : elles diminuent la capacité respiratoire ventilatoire du patient lors de l'effort : il aura donc du mal à maintenir une activité physique, voire à effectuer les gestes du quotidien. (34) (33).

I.6.2 Insuffisance respiratoire chronique

L'insuffisance respiratoire chronique est le stade le plus avancé de la BPCO. Elle peut conduire à une décompensation respiratoire voire au décès. Elle se traduit par une hypoxie qui peut être liée à plusieurs phénomènes :

- Altération de la surface d'échange alvéolo-capillaire, (d'où l'hypoxémie)
- Hypoventilation,
- Inadéquation ventilation/perfusion.

Il est donc nécessaire pour l'organisme de maintenir un bon transport en oxygène : la synthèse d'érythropoïétine au niveau du rein est accrue, ce qui augmente le nombre d'hématies.
On peut aussi observer une vasoconstriction réflexe provoquant une hypertension pulmonaire.

Les premiers signes d'une insuffisance respiratoire chronique sont tout d'abord une dyspnée, observée au cours d'un effort, qui évoluera ensuite vers une dyspnée au repos. Pour diagnostiquer cette dyspnée, il est nécessaire de réaliser une Epreuve Fonctionnelle Respiratoire (EFR).

I.6.3 Les effets systémiques et comorbidités

Les comorbidités liées à la BPCO sont nombreuses et ont un énorme impact sur la qualité de vie du patient, sur ses symptômes et sur la morbi-mortalité. En effet, la plupart des comorbidités qui surviennent, ont un lien direct avec la pathologie respiratoire. (35) (36) (37) C'est ce que nous allons détailler dans les paragraphes suivants.

I.6.3.1 Comorbidités cardiovasculaires

La BPCO s'accompagne de multiples anomalies systémiques, dont les points de départ ne sont pas totalement élucidés, mais qui pourraient inclure l'inflammation et le stress oxydatif respiratoire.

Les comorbidités cardiovasculaires représentent la première cause de mort chez les patients atteints de BPCO, touchant environ 50% des malades, c'est-à-dire au moins deux fois plus que la maladie pulmonaire seule. Il reste toutefois difficile de déterminer la relation entre la fonction respiratoire et l'inflammation systémique. Par des mécanismes complexes et encore mal élucidés impliquant probablement des phénomènes immuno- inflammatoires, l'existence d'une BPCO augmente le risque et aggrave le pronostic des cancers broncho-pulmonaires et des maladies cardiovasculaires. En effet, l'inflammation pulmonaire est responsable d'un effet pro-coagulant. De plus, les sujets présentant un taux élevé de protéines plasmatiques au moment de la phase aiguë de l'inflammation, ont un risque accru d'infarctus du myocarde. Il n'est pas rare non plus d'observer une hypertension pulmonaire, une insuffisance cardiaque et une coronaropathie chez les patients BPCO. (38)

I.6.3.2 Troubles osseux et musculaires

De manière générale, la présence de cytokines pro-inflammatoires, le manque d'activité physique et une carence en vitamine D entraînent une résorption osseuse et donc un risque accru d'ostéoporose. L'inflammation systémique est en effet à l'origine d'un catabolisme osseux, entrainant une réduction de la densité osseuse. Dans la BPCO, la prévalence de l'ostéoporose est de l'ordre de 20 à 30%. Les facteurs pouvant contribuer au développement de l'ostéoporose dans la BPCO sont principalement le tabagisme et l'alcoolisme. La corticothérapie peut aussi y contribuer car elle diminue l'absorption de calcium au niveau intestinal, augmente l'excrétion rénale de calcium et stimule la résorption osseuse, probablement par l'intermédiaire de la parathormone. De plus, les corticoïdes réduisent la formation osseuse, par inhibition directe de la lignée ostéoblastique et secondairement par l'hypogonadisme qu'ils induisent. (39)

Enfin, les patients atteints de BPCO à un stade avancé, souffrent souvent de malnutrition, ce qui entraine une perte importante de la masse et de la force musculaire. Ces patients ont aussi une balance énergétique négative, en particulier lors des exacerbations, et perdent alors progressivement du poids et de la masse musculaire. L'état inflammatoire chronique peut également contribuer à la fonte musculaire par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires TNF-α et IL-6. (40) (41)

I.6.3.3 Anémie

L'insuffisance cardiaque, l'inflammation et la dénutrition ont pour conséquence l'anémie, qui est présente chez 22% des patients atteints de BPCO et qui se traduit par un taux d'hémoglobine plus bas que chez des patients sains. La présence d'une résistance périphérique à l'érythropoïétine chez les patients BPCO anémiés va également dans le sens d'un mécanisme inflammatoire. (42)

I.6.3.4 Troubles psychiques

La BPCO peut entrainer un syndrome d'apnée du sommeil ainsi que des troubles anxieux ou dépressifs, voire des troubles du sommeil. La prévalence s'élève à 50 % pour les troubles anxieux, et 33 % pour les troubles dépressifs. Les symptômes anxieux et dépressifs sont aussi révélateurs d'un manque de compréhension de la maladie, de difficultés d'ajustement psychologique à la maladie, d'une mauvaise communication ainsi que de solitude. (43)

I.6.3.5 Cancer broncho-pulmonaire

Les facteurs de risque entre le cancer broncho-pulmonaire et la BPCO sont communs : le tabac et l'inflammation persistante. Les liens entre ces deux pathologies sont encore mal expliqués mais il existe de nombreux arguments sous-tendant une physiopathologie commune. On citera des anomalies génétiques et épigénétiques communes ainsi que des facteurs mécaniques. (44)

I.7 DEPISTAGES, DIAGNOSTICS ET EVALUATION DE SEVERITE

Lorsqu'un patient présente une dyspnée, une toux ou une expectoration chronique et/ou des antécédents d'exposition à des facteurs de risque comme le tabac, une recherche de diagnostic pour la BPCO devrait systématiquement être effectuée.

Aujourd'hui, la spirométrie reste le seul outil de diagnostic réel de la BPCO, mais elle reste malheureusement trop rarement entreprise. Le test spirométrique est pourtant un diagnostic simple. Peu de médecins généralistes le prescrivent et il est donc nécessaire de s'adresser à un spécialiste mais les délais d'attente pour un rendez-vous sont souvent très importants. La pathologie est donc sous-diagnostiquée. En France, on estime que 2 patients sur 3 souffrent de BPCO, sans avoir pu être diagnostiqués.

En 2014, pour améliorer la prise en charge des patients, la HAS (Haute Autorité de Santé) a développé des outils (deux fiches « points clés » et « solutions ») et a mis en place des questionnaires de dépistage de la BPCO.

Depuis 2014, il n'y a pas de nouveau diagnostic pour la BPCO. Les avancés sont plutôt dans la prise en charge de la BPCO et les complications. Une étude appelée « Développement du score GLORI-COPD : repérer les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive à risque de complications » souhaite établir une grille de repérage des complications de BPCO.

L'objectif de l'étude est d'établir une grille de repérage des patients BPCO à haut risque de complications, et tenant compte de la sévérité de la BPCO et des comorbidités, pour la valider en soins primaires.
Les items inclus dans le score sont recherchés par une méthode Delphi. Ils sont soumis à des patients effectuant une EFR dans des centres hospitaliers et ambulatoires. Les items associés à la BPCO et à sa sévérité sont recherchés par régressions logistiques multivariées avant d'être intégrés dans un score.
La méthode Delphi a sélectionné 15 items dont 6 retenus suite aux régressions logistiques. Un score en 2 étapes a été développé. Il évalue d'abord la probabilité

d'avoir une BPCO puis le risque de sévérité de la BPCO. Sa sensibilité est de 71 %, sa spécificité de 77 % et sa cohérence interne est donc acceptable.
Ce score de l'étude semble être un outil acceptable de repérage des patients à risque de complications et nécessite désormais d'être validé sur une plus large population pour permettre une utilisation en ambulatoire. (45)

I.7.1 Dépistage

Le dépistage précoce de la maladie permet une prise en charge plus rapide et plus efficace, permettant d'éviter que la maladie n'évolue trop rapidement.
Ce dépistage se fait d'abord par une recherche de signes cliniques à l'aide de petits appareillages (Peakflow® et mini-spiromètre), puis le diagnostic pourra être établi par exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure des débits et des volumes respiratoires, comme nous allons le détailler dans les paragraphes suivants.

I.7.1.1 Examen clinique

La BPCO pouvant être symptomatique ou non, il est très important de rechercher les signes cliniques.
Certains signes cliniques peuvent être évocateurs d'une BPCO. C'est le cas d'une toux, d'expectorations chroniques ou d'une dyspnée.
La difficulté du diagnostic de BPCO est dû au fait que de nombreux patients sont asymptomatiques, il est donc nécessaire pour les médecins de penser à réaliser un diagnostic de BPCO même s'il n'existe que peu de signes évocateurs. (2)

I.7.1.2 Signes cliniques

- La dyspnée

C'est un signe clinique dont la gravité va progresser dans le temps, c'est-à-dire qu'au début de la maladie, la dyspnée n'apparait qu'à l'effort, puis elle devient présente même lorsque la personne est au repos. En général, ce n'est que lorsque le patient se

rend compte de sa gêne au repos, qu'il vient consulter. Dans ce cas-là, le diagnostic est le plus souvent celui d'une BPCO de stade avancé.
Le tabac et les comorbidités cardio-vasculaires sont les plus souvent impliqués dans l'apparition de la dyspnée.

- Toux chronique

Une toux chronique n'est pas forcément liée à une BPCO : elle peut être le résultat d'une infection respiratoire. Cependant, si elle est fréquente, quotidienne, si son début date de plus de 3 mois, et qu'elle n'est pas productive, elle peut le devenir. Dans ce cas, il faut procéder à de plus amples examens cliniques, par exemple, à l'aide de petits appareils.

- Les outils d'aide au diagnostic

De nombreux outils de diagnostic ont vu le jour ces dernières années. Ils permettent de détecter des patients au stade précoce, ce qui ne serait pas forcément possible si l'on ne se référait qu'aux signes cliniques.

  - Le débitmètre de pointe (*Peakflow*®)

Cet outil (voir Figure 8), principalement utile dans le cas d'un asthme, mesure le DEP (Débit Expiratoire de Pointe), c'est-à-dire le débit maximal au cours d'une expiration forcée. Il s'exprime en litre par minutes (L/min). Son rôle est principalement de permettre l'évaluation des capacités respiratoires d'un patient, à un moment donné, comparativement à des valeurs obtenues précédemment, hors de toute crise asthmatique. Le rapport de ces valeurs permet de définir un pourcentage (100 x DEP mesuré / DEP de référence), dont l'interprétation des résultats est présentée dans le tableau 1 ci-dessous (46).

Tableau 1 : Interprétation du DEP (Débit Expiratoire de Pointe) mesuré, par rapport à un DEP de référence, obtenu préalablement, hors de toute crise asthmatique, par le même individu (d'après la référence GOLD 2011 (3))

$(DEP_{mesuré} / DEP_{référence}) \times 100$	Interprétation
De 80% à 100% du DEP de référence	Fonction respiratoire normale ou corrigée
De 60% à 80% du DEP de référence	Consultation médicale nécessaire ou ajustement thérapeutique
<60% du DEP de référence	Mises-en place d'un traitement de crise ainsi qu'un traitement de fond ultérieurement.

Pour être utilisé de manière efficace, il est nécessaire de demander au patient d'être assis avec le buste droit. Il faut ensuite placer le curseur en position zéro. Le patient inspire profondément, le patient met l'embout du *peakflow* entre ses lèvres en serrant celles-ci bien hermétiquement autour, puis il expire le plus fort possible dans l'appareil en se bouchant le nez pour éviter toute déperdition nasale. L'opération peut être répétée trois fois et les valeurs comparées aux valeurs de référence, obtenues par le même patient hors de toute crise. Des valeurs de références générales existent, et varient en fonction du sexe, du poids et de la taille du patient.

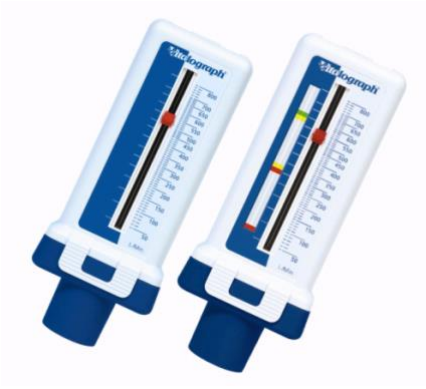


Figure 8 : Photo du peakflow®. Figure extraite de : « La base de données des produits de santé » (47)

- Le mini-spiromètre électronique (Piko6 ®, COPD6 ®)

Cet appareil (voir Figure 9) mesure le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) à 1 sec et à 6 sec d'expiration forcée, et calcule le rapport de ces deux valeurs VEM1/VEM6. Ce rapport permet une estimation de l'indice de Tiffeneau, normalement obtenu par le rapport VEMS/CVF (Capacité Vitale Forcée).
Sans toutefois permettre de poser un diagnostic, cet outil permet d'orienter le patient vers un médecin spécialiste, qui effectuera une exploration fonctionnelle respiratoire précise. (46) (48)

Figure 9 : Photo du mini-spiromètre électronique. Figure extraite de : « La base de données des produits de santé » (37)

Pour une bonne utilisation du mini-spiromètre électronique il est nécessaire de l'allumer et le tenir de façon à ce que l'écran soit vers le haut. Il faut ensuite appuyer sur le bouton contrôle. Puis le patient doit inspirer au maximum, placer le mini-spiromètre entre ses lèvres, se boucher le nez et souffler le plus fort et rapidement possible, puis de continuer à souffler pendant 6 secondes.

I.7.2 Diagnostic

Dans cette partie nous allons essayer de mieux comprendre la BPCO ainsi que les phénomènes qui en découlent, car elle reste encore sous diagnostiquée.

Le diagnostic de la BPCO repose véritablement sur la mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif, par une exploration fonctionnelle respiratoire. Cette recherche peut être réalisée soit par une spirométrie simple, avec mesure des débits et des volumes, soit par une pléthismographie, qui va permettre de mesurer les volumes mobilisables, les débits mais aussi la distension thoracique.

Dans le cas de la spirométrie simple, l'appareil fournit un rapport VEMS/CVF (Capacité Vitale Forcée), qui doit normalement être supérieur à 70%. Si ce rapport VEMS/CVF est inférieur à 70%, il indique qu'il y a une gêne à l'écoulement de l'air, et confirme ainsi le diagnostic de BPCO.

Dans le cas du pléthismographe, la cabine permet de mesurer le volume résiduel (VR) et la capacité pulmonaire totale (CPT).

Ces deux types d'examens sont non invasifs, rapides (5 min) et aisément réalisés chez les professionnels de santé.

Le schéma du diagnostic de BPCO est donné dans la Figure 10, ci-dessous.

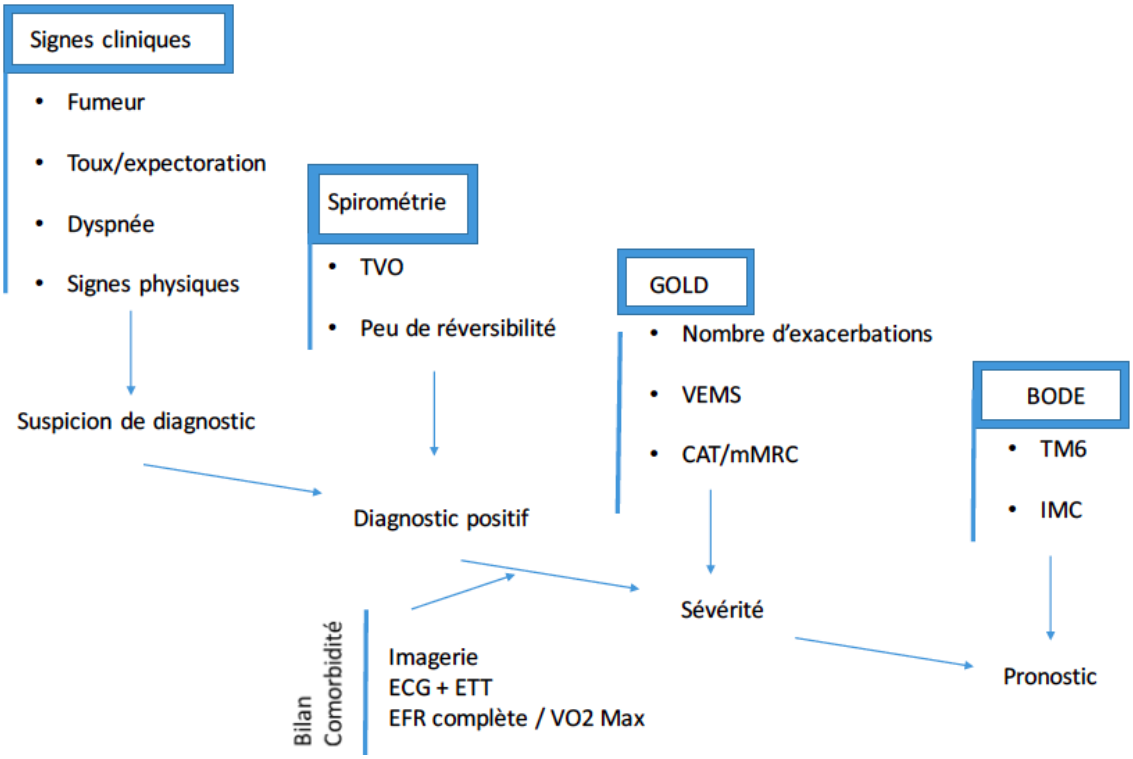


Figure 10: Prise en charge diagnostic d'une BPCO. Figure extraite du site internet de la « SPLF » (49)

TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif ; CAT : COPD Assessment Test ; BODE : index de bode ; TM6 : Test de Marche 6min ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; ECG : Electrocardiogramme.

I.7.2.1 La spirométrie

L'examen doit être réalisé par un professionnel de santé. Aujourd'hui, certains médecins généralistes le pratiquent, ce qui facilite grandement le diagnostic précoce des patients.

Il est nécessaire pour le patient de se tenir au repos pendant 10 minutes avant l'examen. Ensuite il positionne l'embout buccal et le pince-nez. Le patient doit expirer un maximum d'air le plus rapidement possible. L'examen est réalisé trois fois et la meilleure mesure est conservée. (50) (51)

Il existe deux types de spirométrie : la spirométrie simple et la spirométrie forcée.

La spirométrie simple permet de calculer différents volumes, comme nous le voyons dans le schéma présenté en Figure 11 :

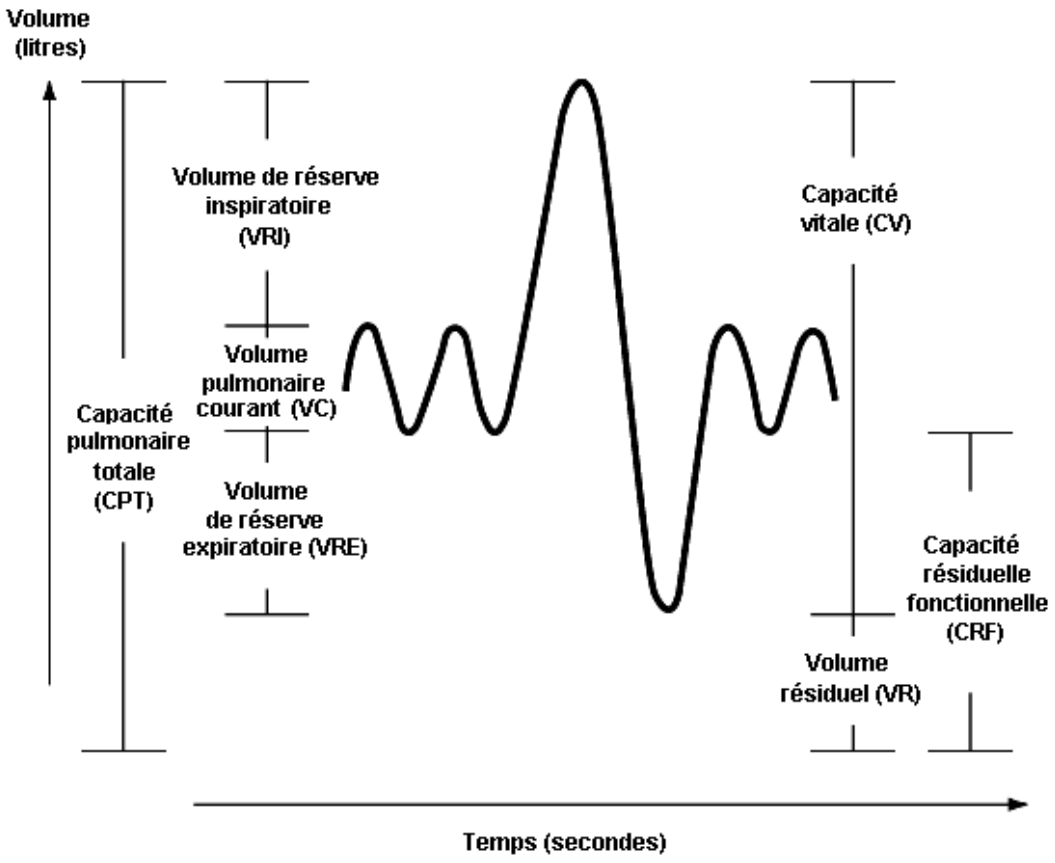


Figure 11 : Spirogramme illustrant les subdivisions de la capacité totale. Figure extraite du site internet « l'encyclopédie de sécurité et de santé au travail »

- le **Volume courant (VC) :** Volume d'air mobilisé à chaque cycle respiratoire, pendant une expiration ou une inspiration normale
- le **Volume de réserve inspiratoire (VRI) :** Volume d'air pouvant être inspiré au-delà du volume courant (V_t) pendant une inspiration profonde (forcée).
- **Le Volume de réserve expiratoire (VRE) :** Volume d'air supplémentaire pouvant être expiré lors d'une expiration forcée.
- **La Capacité vitale (CV) :** Représente le volume d'air maximal que les poumons peuvent mobiliser, lors d'une inspiration forcée à partir du **VR (Volume Résiduel)**, ou d'une expiration forcée à partir de la **capacité pulmonaire totale**

(CPT). On peut l'estimer en calculant la somme des trois volumes précédents, VC + VRI + VRE.

Il est à noter que le VR (Volume résiduel) est impossible à mesurer, car ce volume est, par définition, le volume impossible à expirer. Pour mesurer le VR, des tests plus sophistiqués sont nécessaires, comme la pléthysmographie qui sera détaillée plus tard.

La spirométrie forcée permet de mesurer également le débit d'air en fonction du volume pulmonaire, on obtient ainsi :

- **Le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) :** Quantité d'air expulsée durant la première seconde d'une expiration rapide et forcée, réalisée après une inspiration maximale. Synonyme de « volume expiratoire forcé durant la première seconde » (VEF1), ou en anglais « *forced expiratory volume in one second »* (FEV1).
- **La capacité vitale forcée (CVF) :** Volume d'air expulsé avec force jusqu'au VR à partir de la capacité pulmonaire totale (CPT). La CVF se mesure de la manière suivante : le patient est assis ou debout, il inspire à fond et souffle le plus rapidement possible tout l'air de ses poumons dans le spiromètre. CVF est synonyme de « volume expiratoire forcé » (VEF), en anglais « *forced expiratory volume »* (FEV).
- Le rapport **VEMS/CVF :** Il s'agit du rapport en pourcentage du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) sur la CVF.
- **L'indice de Tiffeneau ou VEMS/CVL :** Il s'agit du rapport, en pourcentage, de la capacité vitale forcée durant la première seconde, à la *capacité vitale lente* (totale), il correspond au degré d'obstruction bronchique. Sa valeur normale est supérieure à 70 %.
- **La capacité vitale lente (CVL) :** La CVL est assimilable à la CVF, mais réalisée lors d'une expiration lente, et donne souvent des valeurs supérieures à la manœuvre forcée.
- Le **DEM 25-75 :** Le débit expiratoire entre les valeurs de 25 % et 75 % de la capacité vitale forcée.

L'analyse des résultats d'une exploration fonctionnelle respiratoire a pour objectif principal de déterminer si on est face à :

- un syndrome obstructif
- un syndrome restrictif
- un syndrome mixte, avec une association de syndromes restrictif et obstructif.

Selon les résultats dont dispose le professionnel de santé (soit l'ensemble des résultats obtenus par spirométrie, soit uniquement la courbe débit/volume), il lui est possible de distinguer entre ces différents syndromes.

Dans le cas où l'on dispose de l'ensemble des résultats de la spirométrie, sans la courbe débit/volume, il est nécessaire de regarder la valeur de la capacité pulmonaire totale.

- Si elle est diminuée, il s'agit d'un syndrome restrictif, et le VEMS, est diminué en proportion ; c'est un syndrome restrictif pur.

Si le VEMS est proportionnellement plus diminué que la capacité pulmonaire totale, c'est un syndrome mixte (restrictif et obstructif)

- Si elle est normale ou augmentée, il peut s'agir d'un syndrome obstructif. On peut alors calculer le VEMS/CVF.

Dans le cas où l'on dispose de la courbe débit/volume (Figure 12), on doit s'attacher à regarder la forme de la courbe.

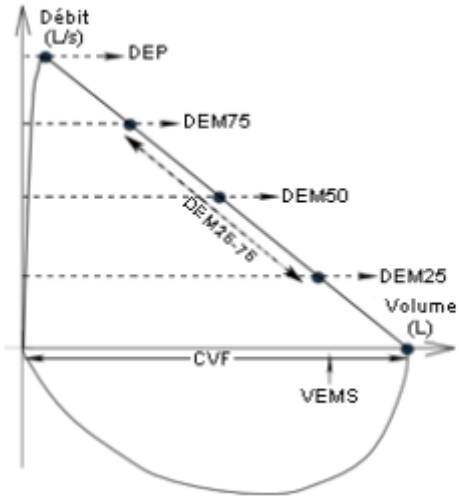


Figure 12 : Courbe de spirométrie débit/volume. Figure extraite du site internet : « la spirométrie pour tous » (52)

Si la 2ème partie de la courbe est concave vers le haut, il faut envisager un syndrome obstructif et calculer le rapport VEMS/CVF.

- Si VEMS/CVF < 70 %, le syndrome obstructif est confirmé, il faut alors rechercher une rétention gazeuse évaluée par le Volume Résiduel. La valeur du VEMS permettra de définir la sévérité du syndrome obstructif. Si on dispose de la partie inspiratoire de la courbe et qu'elle est normale, il s'agit très certainement d'un emphysème.

-Si VEMS/CVF ≥ 70 %, il n'existe pas de syndrome obstructif à proprement parler mais certainement une obstruction distale ; il faut alors regarder le DEMM 25/75. Si le DEMM 25/75 est diminué, il faut alors rechercher une rétention gazeuse évaluée par le VR.

Quand l'aspect de la courbe débit/volume est normal avec une diminution de la CVF, il faut envisager un syndrome restrictif que confirmera la valeur de la capacité pulmonaire totale si on en dispose.

I.7.2.2 La pléthismographie

Elle permet de mesurer les volumes pulmonaires non mobilisables c'est-à-dire le volume d'air restant après une expiration maximale, et notamment le VR et la capacité pulmonaire totale (CPT). La distension pulmonaire, souvent associée au trouble ventilatoire obstructif est définie par une augmentation du VR avec un rapport VR/CPT élevé.

I.7.3 Évaluation de la sévérité

I.7.3.1 Degré d'obstruction bronchique

L'évaluation de la gravité de la BPCO a pour but de définir la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air, pour pouvoir mieux anticiper les conséquences sur l'état de santé du patient et les potentielles aggravations futures, afin d'optimiser le traitement.

L'évaluation doit prendre en compte indépendamment les aspects suivant de la pathologie :

- Présence et gravité des anomalies mises en évidence par le test de la spirométrie,
- Nature et importance des symptômes,
- Antécédents et risques d'exacerbation,
- Pathologies associées.

Grâce à ces caractéristiques, nous pouvons classifier la BPCO en différents stades (voir Tableau 2) :

Tableau 2 : Classification de la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air dans la BPCO (basée sur le VEMS après bronchodilatation chez des patients ayant un rapport VEMS/CV < 0,70). Tirée de « Initiative mondiale pour la Bronchopneumopathie chronique obstructive. Guide de poche pour le diagnostic, le traitement et la prévention ». (28)

Classification	Sévérité	VEMS
GOLD 1	Légère	VEMS ≥ 80% de la valeur théorique
GOLD 2	Modérée	50% ≤ VEMS < 80% de la valeur théorique
GOLD 3	Sévère	30% ≤ VEMS < 50% de la valeur théorique
GOLD 4	Très sévère	VEMS < 30% de la valeur théorique

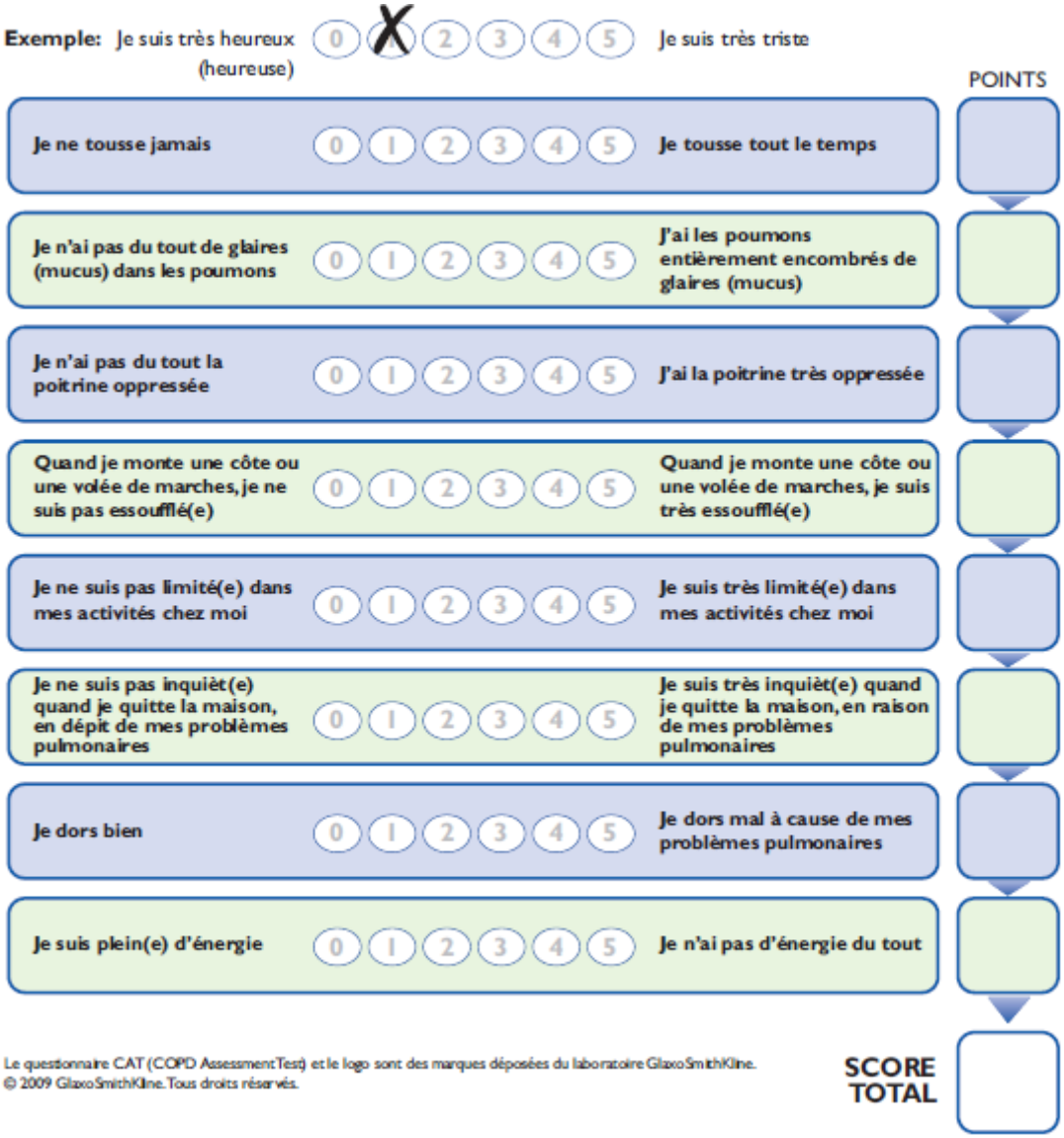
La BPCO a longtemps été catégorisée, en fonction du VEMS, selon la classification GOLD. Cependant, le VEMS est mal corrélé aux symptômes respiratoires, ce qui fait que chez des patients BPCO, appartenant pourtant au même stade GOLD, il y a une grande hétérogénéité dans les manifestations cliniques de la maladie. (28)

Par le passé, le seul symptôme sensé caractériser une BPCO était la dyspnée, dont l'évaluation était obtenue par le questionnaire mMRC (*modified British Medical Research Council*), basé sur l'effort susceptible d'entrainer les symptômes (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Échelle MRC modifiée de la dyspnée. Tirée de « Initiative mondiale pour la Bronchopneumopathie chronique obstructive. Guide de poche pour le diagnostic, le traitement et la prévention ». (28)

VEUILLEZ COCHER LA CASE QUI S'APPLIQUE À VOUS (UNE SEULE CASE) (Grades 0-4)	
mMRC Grade 0. Je ne suis essoufflé qu'en cas d'effort intense.	❑
mMRC Grade 1. Je suis essoufflé en marchant vite sur terrain plat ou en montant une légère pente.	❑
mMRC Grade 2. Je marche plus lentement que les gens du même âge sur terrain plat à cause de l'essoufflement ou je dois m'arrêter pour reprendre mon souffle quand je marche à mon rythme sur terrain plat.	❑
mMRC Grade 3. Je m'arrête pour reprendre mon souffle après avoir marché 100 mètres ou après quelques minutes de marche sur terrain plat.	❑
mMRC Grade 4. Je suis trop essoufflé pour sortir de chez moi ou je suis essoufflé en m'habillant ou en me déshabillant.	❑

Aujourd'hui, on considère que le diagnostic de la BPCO ne peut pas se baser uniquement sur la dyspnée, mais qu'il faut également évaluer de manière exhaustive, tous les symptômes (voir la Figure 13), mis en évidence par le questionnaire CAT.



Exemple: Je suis très heureux (heureuse)	0 X 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 essoufflé(e)	0 1 2 3 4 5	Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(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 inquièt(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires	0 1 2 3 4 5	Je suis très inquièt(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	
			SCORE TOTAL

Le questionnaire CAT (COPD Assessment Test) et le logo sont des marques déposées du laboratoire GlaxoSmithKline.
© 2009 GlaxoSmithKline. Tous droits réservés.

Figure 13 : Questionnaire CAT. Figure extraite de : « https://www.fares.be/static/upload/1/2/CAT1.pdf » (53)

Grace aux résultats du questionnaire CAT, donnant un score inférieur ou supérieur à 10, ainsi que ceux du test mMRC, donnant un score supérieur ou inférieur à 2, le consensus GOLD a dressé un tableau classant les patients en 4 catégories (A, B, C, D) en fonction de la gravité des symptômes, mais aussi du nombre d'exacerbations, entrainant ou non une hospitalisation (Figure 14).

En effet, la seule prise en compte des symptômes (grâce au CAT ou au mMRC) semblait insuffisante pour qualifier la gravité de le BPCO. Grace à l'outil d'amélioration

de l'évaluation de la BPCO (voir Figure 14) les symptômes, corrélés avec le nombre d'exacerbations et une éventuelle hospitalisation, rendent l'outil beaucoup plus précis.

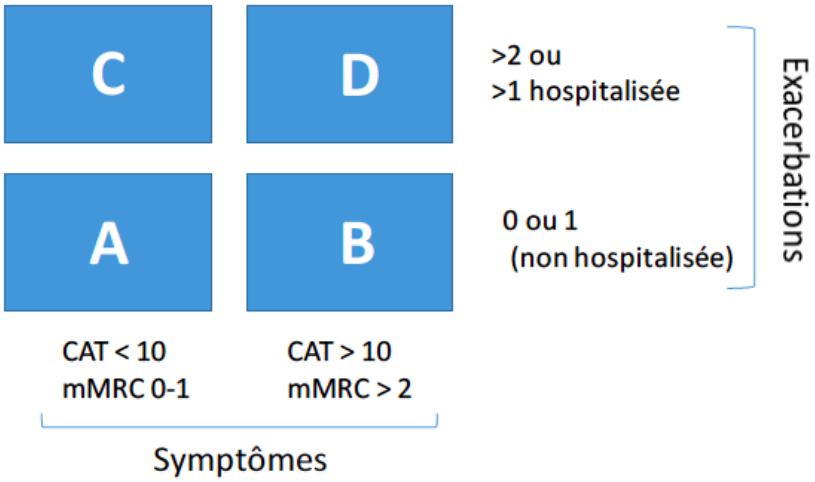


Figure 14 : Outils d'évaluation de la BPCO amélioré, Initiative mondiale pour la BPCO. Figure extraite de : « Initiative mondiale pour la Bronchopneumopathie chronique obstructive. Guide de poche pour le diagnostic, le traitement et la prévention » (28)

I.7.4 Examens complémentaires

Nous avons vu en détail les examens nécessaires pour établir le diagnostic de la BPCO. Puisque la BPCO est très hétérogène d'un patient à l'autre, il est parfois nécessaire d'utiliser d'autres examens pour confirmer ce diagnostic.

L'imagerie est un examen complémentaire qui peut s'avérer intéressant pour mettre en évidence une distension thoracique ou un emphysème, car ces deux phénomènes sont très visibles sur une radiographie. Pour quantifier l'emphysème, il est plus adéquat de réaliser un scanner thoracique.

La radiographie permet aussi d'éliminer d'autres diagnostics, comme un cancer, une anomalie cardiaque ou pulmonaire.

Chaque année, il est conseillé de mesurer les gaz du sang pour rechercher une insuffisance respiratoire chronique. Cela peut aussi mettre en évidence une polyglobulie ou une anémie.

Le suivi clinique du patient est basé sur l'évaluation de sa qualité de vie, du maintien d'une activité physique quotidienne et de son autonomie au cours de sa pathologie. Il ne faut pas non plus négliger son état psychologique, son poids, le suivi tabagique et l'environnement du patient.

Dans la deuxième et la troisième partie de cette thèse, nous allons nous intéresser aux traitements disponibles, ceux déjà connus ainsi que ceux issus des dernières avancées thérapeutiques.

II PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA BPCO

II.1 OBJECTIFS

Les objectifs principaux de la prise en charge thérapeutique de la BPCO sont :

- d'éviter la progression de la pathologie (arrêt du tabac, diminution de l'exposition aux facteurs de risque…) ;
- de soulager les symptômes (expectorations, dyspnée, toux…) ;
- de traiter ou de prévenir les complications et les exacerbations (surinfection, décompensation respiratoire) ;
- de diminuer la mortalité.

Pour cela, la prise en charge thérapeutique du patient intègre deux aspects :

- Le premier est d'abord de réduire ou de stopper les facteurs de risque, comme nous le détaillerons dans le paragraphe II.2.3.
- Le second correspond au traitement symptomatique lui-même, c'est-à-dire à un traitement pharmacologique auquel il est possible d'ajouter une réhabilitation respiratoire, une oxygénothérapie de longue durée et une ventilation non invasive. Nous le détaillerons dans le paragraphe II.2.4.

II.2 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE GLOBALE

Cette prise en charge se fait en fonction de la sévérité de la BPCO. Le choix du traitement est déterminé par le score du VEMS. Il existe 4 degrés de sévérité (voir Figure 15), à chacun correspond une classe thérapeutique différente. Le choix du médicament est à adapter à chaque patient, en fonction de l'efficacité, de la tolérance du médicament et de l'aptitude du patient à utiliser certains dispositifs médicaux.

Le traitement commence toujours par une monothérapie. Si l'efficacité de ce traitement est insuffisante, il est complété d'une seconde classe thérapeutique puis si cela ne suffit plus, une trithérapie peut également être mise en place. A ces traitements pharmacologiques, s'ajoutent des traitements systématiques, comprenant l'arrêt du tabac (avec éventuellement une thérapie cognitivo-comportementale), la diminution de

l'exposition aux polluants, la vaccination antigrippale et l'éducation thérapeutique (Figure 15).

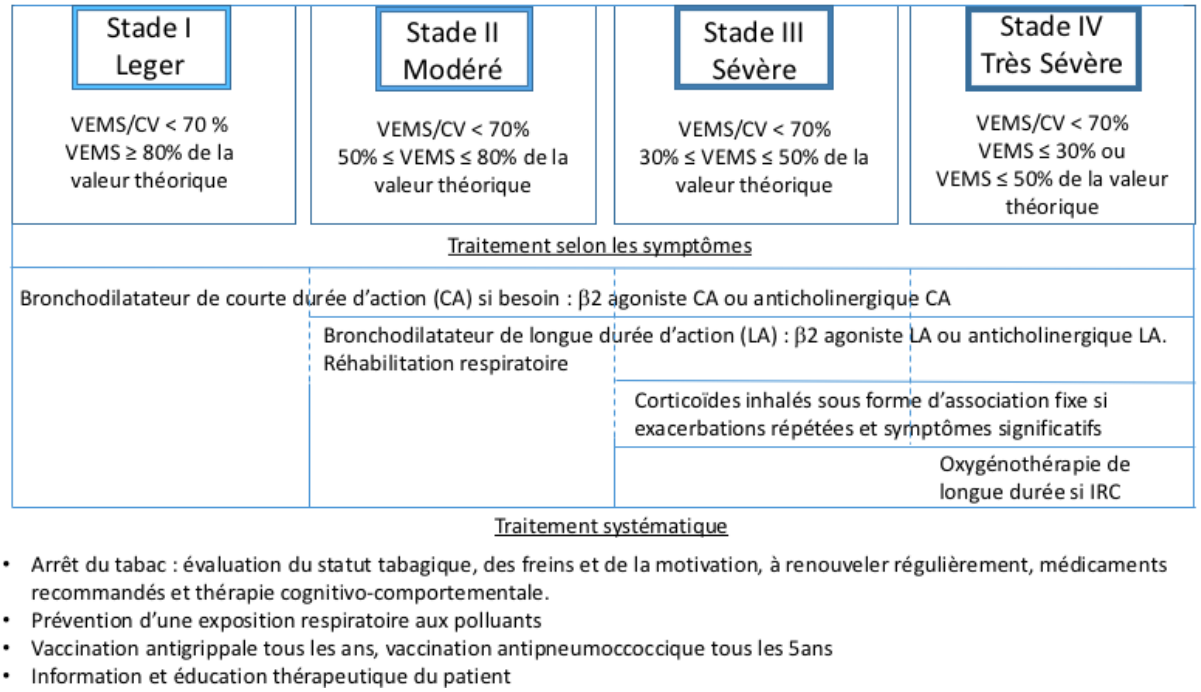


Figure 15 : Stratégie thérapeutique selon les stades de sévérité GOLD. Figure extraite de : « https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide-Final-French.pdf » (28)

II.2.1 Classification améliorée, selon la sévérité

Afin de permettre une meilleure prise en charge des patients, il a été décidé d'ajouter au simple critère de VEMS, le nombre d'exacerbations ainsi que la sévérité des symptômes (Figure 16). Ainsi, comme on peut le voir dans l'illustration, dans le cas d'une BPCO de classe D, avec plus de 2 exacerbations, si elle est très symptomatique (CAT>20), on prescrira des LAMA (*Long Acting Muscarinic Adrénergic*) + LABA (*Long Acting Bêta Adrénergic*), et si elle a un eos ≥300 (taux d'éosinophilie dans le sang), on donnera des CSI (Corticostéroïdes Inhalés) + LABA.

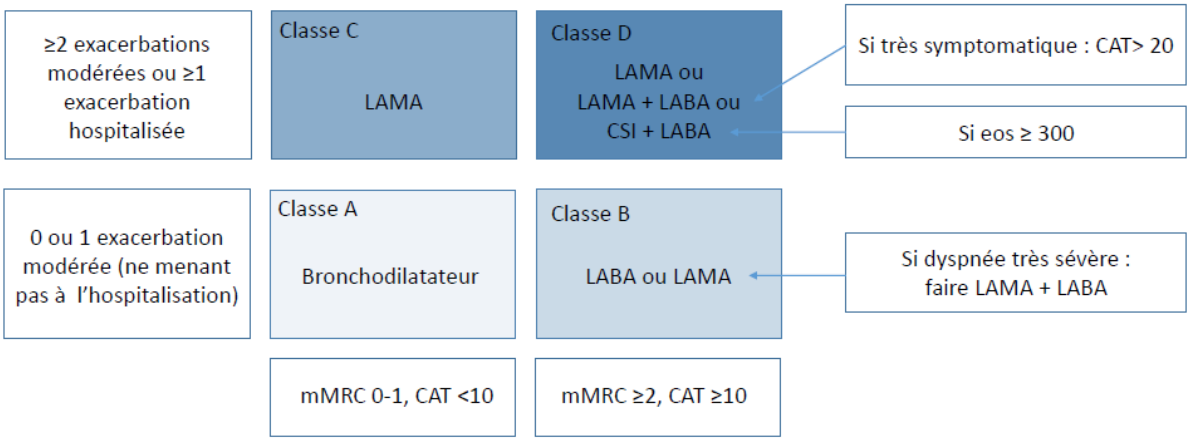


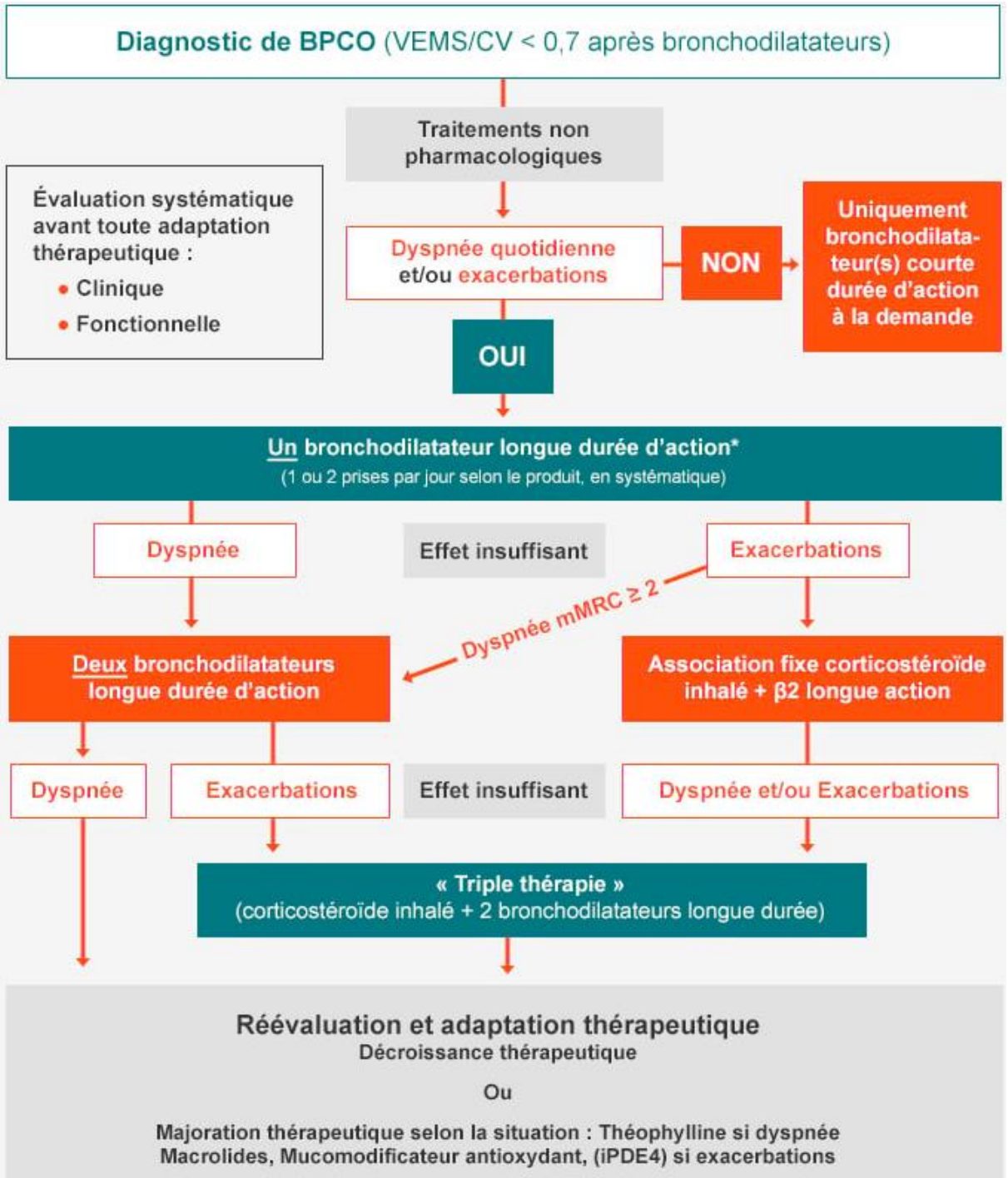
Figure 16 : Prise en charge thérapeutique grâce aux recommandations GOLD 2019. Figure extraite de « https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide-Final-French.pdf » (28)

II.2.2 Prise en charge, revue par la Société de Pneumologie de Langue Française

Malgré les avancées apportées par la nouvelle classification GOLD, la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) considère qu'il y a des limites à son usage, en pratique courante.

En effet, celle-ci est rendue trop complexe, en raison des nombreux critères pris en compte, de l'hétérogénéité du risque d'exacerbation chez les patients à haut risque, de l'absence de niveau de preuve suffisant à l'appui de certaines propositions thérapeutiques et/ou leur non-concordance avec les indications d'autorisation de mise sur le marché ou de remboursement en France. La SPLF a alors proposé une alternative à ces recommandations internationales, plus simple d'utilisation et en adéquation avec les résultats des essais thérapeutiques (voir Figure 17). Aujourd'hui, il s'agit de propositions ayant pour seule ambition de constituer une base de réflexion car elles n'ont pas été validées par l'HAS. (54)

Figure 17 : Prise en charge thérapeutique grâce aux recommandations de SPLF. Figure extraite de « https://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml » (55)



II.2.3 Prise en charge des facteurs de risque

II.2.3.1 L'arrêt du tabac

Le tabac est responsable de plus de 80% des cas de BPCO. Le meilleur moyen d'influer sur la gravité de la BPCO est donc l'arrêt du tabac. C'est l'objectif prioritaire à tous les stades de la pathologie. Avec des moyens efficaces et suffisamment de temps, il est possible d'atteindre une diminution du tabac allant jusqu'à 25%.(56)

L'arrêt du tabac chez le patient BPCO permet de :

- Prévenir et contrôler les symptômes ;
- Retarder les premiers signes d'une insuffisance respiratoire ;
- Arrêter la progression de l'obstruction bronchique ;
- Diminuer la fréquence et la sévérité des exacerbations ;
- Améliorer la tolérance à l'effort et à l'exercice physique ;
- Améliorer la qualité de vie.

Le sevrage tabagique s'accompagne également d'une diminution des risques cardio-vasculaires et de cancers associés.

II.2.3.2 Prise en charge médicamenteuse

Il faut tout d'abord évaluer la dépendance au tabac : quantification, identification des freins à l'arrêt du tabac et évaluation de la motivation du patient. Pour cela, il existe un test appelé « test de Fagerström » qui permet de dépister et de quantifier le niveau de la dépendance au tabac à partir de quelques questions portant sur les habitudes de consommation du fumeur.

Des traitements peuvent être utilisés pour compléter la démarche.

- **Les substituts nicotiniques**

Ils constituent le traitement de première intention. Ils facilitent le sevrage en permettant de réduire la consommation. Ils apportent la dose de nicotine nécessaire au corps en évitant les effets nocifs de la cigarette. Ils doivent être utilisés à une dose

suffisante et sur une durée suffisamment prolongée (minimum 3 mois pour prévenir les rechutes). Nous allons voir dans les tableaux 4, 5 et 6 comment utiliser ces substituts.

Tableau 4 : Posologie des substituts nicotiniques pour un score de Fagerström <5. (57) (58)

Fumeur faiblement dépendant Score test de Fagerström <5 ou <20 cigarette/jour	Patch 24 heures	Patch 16 heures	Adaptation	Alternative
Début de traitement (3 à 4 semaines)	14 mg/24 heures	10 mg/16 heures	Adaptation du dosage en fonction des signes de surdosage ou sous dosage et en fonction de l'heure de réveil du fumeur	Utilisation de substitut oraux dès l'envie de fumer et diminuer progressivement pendant 3 à 6 mois de traitement
Suivi de traitement (3 à 4 semaines)	14 mg/24 heures	10 mg/16 heures		
Sevrage (3 à 4 semaines)	7 mg/24 heures	10 mg/16 heures		

Tableau 5 : Posologie des substituts nicotiniques pour un score de Fagerström entre 5 et 7. (57)(58)

Fumeur moyennement dépendant Score test de Fagerström 5-7	Patch 24 heures	Patch 16 heures	Adaptation	Alternative
Début de traitement (3 à 4 semaines)	21 mg/24 heures	15 mg/16 heures	Adaptation du dosage en fonction des signes de surdosage ou sous dosage et en fonction de l'heure de réveil du fumeur	Utilisation de substitut oraux dès l'envie de fumer et diminuer progressivement pendant 3 à 6 mois de traitement
Suivi de traitement (3 à 4 semaines)	14 mg/24 heures	15 ou 10 mg /16 heures		
Sevrage (3 à 4 semaines)	7 mg/24 heures	10 mg/16 heures		

Tableau 6 : Posologie des substituts nicotiniques pour un score de Fagerström >7. (57)(58)

Fumeur fortement dépendant Score test de Fagerström >7 ou >20 cigarettes/jour	Patch 24 heures	Patch 16 heures	Adaptation
Début de traitement (3 à 4 semaines)	21 mg/24 heures + substituts oraux à 1,5mg si échec monothérapie	25 mg/16 heures	Adaptation du dosage en fonction des signes de surdosage ou sous dosage et en fonction de l'heure de réveil du fumeur et associations de substituts moyennement dosés
Suivi de traitement (3 à 4 semaines)	14 mg/24 heures + substituts oraux à 1,5mg si échec monothérapie	15mg/16 heures	
Sevrage (3 à 4 semaines)	7 mg/24 heures + substituts oraux à 1,5mg si échec monothérapie	10 mg/16 heures	

Les substituts nicotiniques existent sous différentes formes pharmaceutiques :

- Timbre ou patch transdermique : diffusion passive de la nicotine sur 16h ou 24h ;
- Gomme à mâcher : sans sucre et permettant une diffusion à la demande du patient, il est nécessaire de les mâcher lentement ;
- Comprimé sublingual : à laisser fondre sous la langue entre 15 et 20 minutes, ils agissent plus rapidement que les gommes ;
- Comprimé ou pastille à sucer : il existe des dosages différents, ils sont à sucer lentement pendant 20 à 30 minutes ;
- Spray pour pulvérisation buccale : libère 1 mg de nicotine au cours de chaque pulvérisation.

- **Les médicaments de seconde intention**

  - Le bupropion : Zyban ®

Cet antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.

Sa posologie est d'un comprimé par jour les six premiers jours, puis de deux comprimés par jour pendant 7 à 9 semaines, jusqu'au sevrage.

Les effets indésirables pouvant survenir sont : des insomnies, des crises convulsives graves, une sècheresse buccale et des céphalées. (59)

  - La varénicline : Champix ®

C'est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques diminuant les symptômes de sevrage qui sont principalement l'irritabilité, la bouche et la gorge sèches, l'anxiété, ainsi que des insomnies et l'envie de fumer. La posologie est de 0,5 mg une fois par jour les trois premiers jours, 0,5 mg deux fois par jour pendant cinq jours, puis 1 mg deux fois par jour jusqu'à la fin du traitement. Le traitement dure environ 13 semaines.

Les effets indésirables pouvant survenir sont : nausées, troubles digestifs, insomnies, vertiges et céphalées. (60)

II.2.3.3 La cigarette électronique

La cigarette électronique n'est pas incluse dans le sevrage tabagique car elle n'est pas considérée comme un médicament. Elle est aujourd'hui indiquée comme une aide potentielle au sevrage tabagique car elle permet de réduire les risques d'exposition aux substances toxiques de la cigarette. En revanche, il n'y a pas pour le moment d'étude à long terme sur les effets des cigarettes électroniques.

II.2.3.4 Thérapies comportementales

- Des thérapies cognitives comportementales ainsi qu'un accompagnement psychologique peuvent être indiqués pour éviter le risque de rechute.

Un programme d'intervention en cinq étapes, ou 5A, détaillé dans le Tableau 7 permet aux professionnels de santé de guider leurs patients, pour les aider à arrêter de fumer. Cette méthode permet aux patients de prendre conscience de leur tabagisme, ce qui les encourage à l'arrêt et au maintien de l'abstinence. Elle est adaptée au degré de motivation de la personne.

Les cinq étapes sont basées sur le modèle de changement de comportement et permettent de déceler les habitudes de consommation, de stimuler, de soutenir et de faire durer un nouveau comportement. (61) (62) (53)

Tableau 7 : Tableau comportemental des 5A pour l'arrêt du tabac. Tableau extrait de : « https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_methode_5a.pdf » (53)

ASK : interroger	Identifier systématiquement tous les fumeurs à chaque visite.
	Mettre en œuvre, au niveau du cabinet, un système garantissant qu'à CHAQUE visite de CHAQUE patient, le statut tabagique est demandé et documenté.
ADVISE : conseiller	Inciter fortement tous les fumeurs à arrêter de fumer.
	De façon claire, étayée et personnalisée, inciter chaque fumeur à arrêter.
ASSESS : Evaluer	Déterminer le désir et la motivation du patient pour faire une tentative de sevrage.
	Demander à tous les fumeurs s'ils sont à présent désireux de faire une tentative de sevrage (par ex., au cours des 30 prochains jours)
ASSIST : Aider	Aider le patient à arrêter de fumer.
	Aider le patient avec un plan de sevrage ; donner des conseils pratiques ; assurer un soutien social intra-thérapeutique ; aider le patient à obtenir un soutien social extra-thérapeutique ; recommander l'utilisation d'un traitement pharmacologique agréé

ARRANGE : Organiser	Programmer des rendez-vous de suivi.
	Programmer des rendez-vous de suivi, physiquement ou par téléphone.

II.2.4 La vaccination

Les infections virales et bactériennes sont les principales causes d'exacerbations chez le patient BPCO. Il semble donc évident que la vaccination soit une mesure de prévention essentielle permettant de limiter certaines infections.

II.2.4.1 Vaccination antigrippale

Le schéma vaccinal de la grippe est une injection annuelle à partir du 15 octobre chaque hiver. L'efficacité est obtenue en quinze jours.

Elle permet de diminuer les maladies graves comme les infections des voies aériennes inférieures nécessitant une hospitalisation et la mortalité chez les patients atteints de BPCO. (63)(64). Il est recommandé de la faire chaque année car le virus de la grippe est un virus qui est en constante évolution. Les souches de la maladie ne sont donc pas les mêmes d'une année sur l'autre.

II.2.4.2 Vaccination anti-pneumococcique

Elle est recommandée chez les patients de 65 ans et plus, ou en cas d'insuffisance respiratoire. Il est recommandé de la faire tous les 5 ans. Le but de cette vaccination est de prévenir les exacerbations et de diminuer les risques de pneumonie, d'hospitalisations et de mortalité liés à la BPCO.

II.2.5 Prise en charge et prévention des exacerbations

Pour traiter une exacerbation, il est recommandé d'utiliser des bronchodilatateurs associés à une corticothérapie et/ou une antibiothérapie. Pour les cas les plus sévères, l'oxygénothérapie et la kinésithérapie peuvent être nécessaires.

Une crise d'exacerbation est très éprouvante pour le patient tant physiquement que moralement. Plus le stade de la BPCO est avancé, plus le patient mettra du temps à s'en remettre.
Il est donc important de prévenir les exacerbations afin de limiter leurs apparitions.

Pour la prévention de celles-ci, la sensibilisation à l'arrêt du tabac est nécessaire (comme on l'a précisé dans les paragraphes précédents), ainsi que le maintien d'une activité physique régulière si elle est possible.
Une fois que l'exacerbation est installée, une prise en charge précoce permet une meilleure efficacité. Il est donc important que le patient apprenne à repérer les premiers signes d'exacerbation. (65) (66)

II.2.6 Détecter les autres facteurs de risque

Grâce à l'interrogatoire, le professionnel de santé peut mettre en évidence une exposition, professionnelle ou non, aux polluants. Les principaux polluants incriminés dans la BPCO sont la silice, les poussières de charbon, les poussières végétales et les moisissures, touchant principalement les professionnels du secteur minier, BTP, sidérurgie, textile et agriculture (Tableau 8).

Tableau 8 : Tableau des métiers en fonction des risques de BPCO. Tableau issu du site internet « https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012312004214 » (2)

Situation de travail à risque	Activité professionnelle avec risque avéré de BPCO
SECTEUR MINIER	73.Exposition à la silice 74.Travaux au fond des mines de charbon 75.Travaux au fond des mines de fer - Inhalation de poussières ou fumées d'oxyde de fer
Bâtiment et travaux publics	76.Creusement des tunnels 77.Asphaltage des routes 78.Autres BTP avec exposition chronique et/ou à des niveaux excessifs de gaz-poussières-vapeurs
Fonderie et sidérurgie	79.Expositions à plusieurs particules minérales (poussières métalliques, charbon, silice) 80.Exposition à des gaz ou des fumées (émissions des fours, fumées métalliques, oxyde de soufre ou d'azote)
Industrie textile	81.Employés de filature de coton, lin, chanvre, sisal
Métiers agricoles	82.Métiers concernés par l'utilisation de produits type pesticides 83.Milieu céréalier : ouvriers des silos, dockers, employés de meunerie 84.Production laitière 85.Élevage de porcs 86.Élevage de volailles
	Activité professionnelle avec risque possible de BPCO
	87.Travailleurs du bois : menuiserie, ébénisterie, scierie 88.Soudage 89.Cimenterie 90.Usinage et transformation des métaux 91.Exposition aux émissions Diesel

II.3 PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE MEDICAMENTEUSE

Les principaux objectifs de ces traitements pharmacologiques sont :

- de prévenir et de contrôler les symptômes ;
- d'améliorer la qualité de vie, la tolérance à l'effort et à l'exercice physique ;
- de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations.

La prise en charge médicamenteuse de la BPCO comporte deux classes thérapeutiques principales.

En premier lieu, il y a les bronchodilatateurs inhalés, pour le traitement symptomatique de la BPCO. En cas de réponse insuffisante à la monothérapie, il est parfois nécessaire d'associer deux bronchodilatateurs.

En présence d'exacerbations, on ajoute aux bronchodilatateurs inhalés des corticoïdes inhalés. C'est la seconde classe thérapeutique de traitement de la BPCO.

II.3.1 Les bronchodilatateurs

Le terme bronchodilatateur regroupe deux classes de médicaments :

- les β2 agonistes (appelés aussi β2 mimétiques)
    - de courte durée d'action : salbutamol et terbutaline
    - de longue durée d'action : salméterol, formoterol
- les anticholinergiques
    - de courte durée d'action : ipratropium
    - de longue durée d'action : tiotropium

Ces classes thérapeutiques représentent le principal traitement pharmacologique de la BPCO. Ils sont recommandés dans la prise en charge symptomatique de la BPCO : soit pour soulager les symptômes, soit pris de façon régulière en traitement de fond pour prévenir ou réduire les symptômes et les exacerbations. Ils augmentent le VEMS et améliorent d'autres paramètres pyrométriques, en diminuant le tonus musculaire lisse. Le choix de la classe dépend de la réponse individuelle et des effets indésirables.

II.3.1.1 Les Beta-2 agonistes

- Mécanisme d'action

L'effet principal recherché des β2-agonistes est la relaxation des cellules musculaires lisses bronchiques, c'est-à-dire la bronchodilatation. Elle permet d'augmenter le calibre des voies aériennes bronchiques et de réduire la limitation des débits bronchiques. Ces phénomènes sont obtenus grâce à la stimulation des récepteurs β2-adrénergiques qui stimulent l'adénylate-cyclase intracellulaire. Cette enzyme transforme l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate-3',5'-cyclique (AMPc). Le taux d'AMPc augmente dans la cellule et provoque l'ouverture de canaux potassiques, entrainant la bronchodilatation (Figure 18). (67)

L'effet indésirable principal de cette classe thérapeutique est, qu'à forte dose, elle passe dans la voie systémique, et stimule les récepteurs cardiaques.

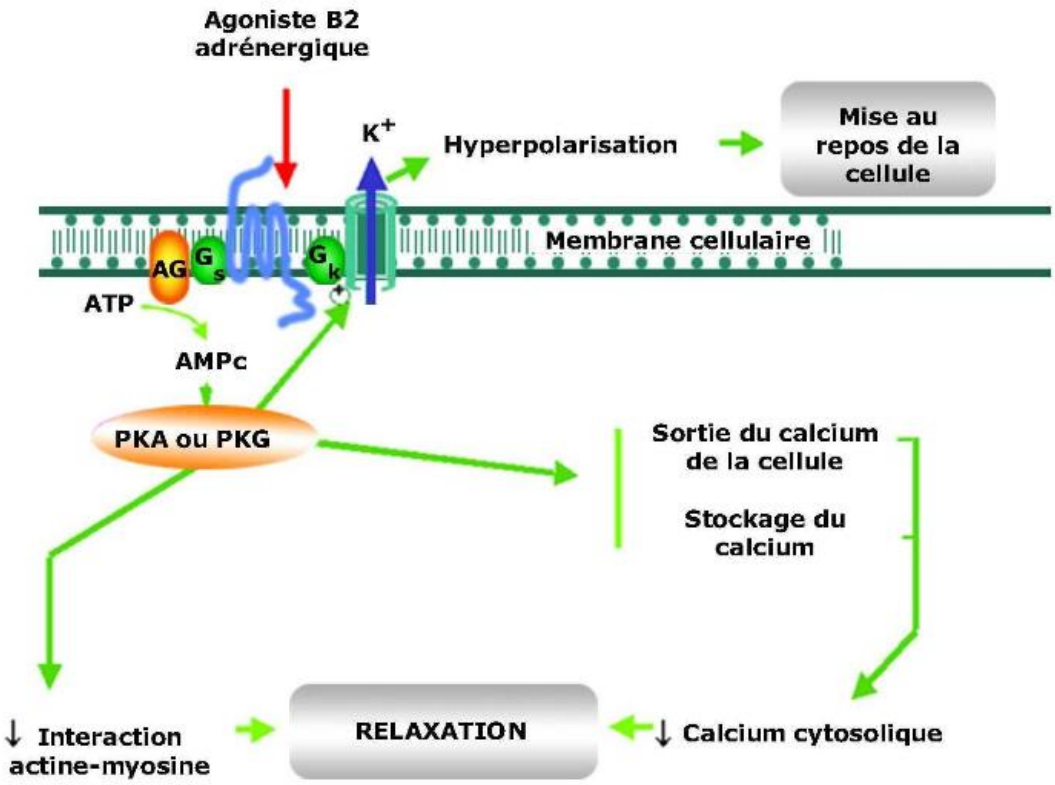


Figure 18 : Stimulation des récepteurs B2-adrénergiques et voie de relaxation des muscles lisses bronchiques. Figure extraite du site internet : « https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action » (68)

Il existe deux catégories de β2-agonistes, classés selon leur durée d'action. Les β2-agonistes de courte durée d'action aussi appelés SABA (*short-acting β2-adrenergic receptor agonists*) et ceux de longue durée d'action aussi appelés LABA (*long-acting β2-adrenergic receptor agonists*)

- β2-agoniste de courte durée d'action

La bronchodilatation induite par les β2-agonistes se produit quelques minutes après l'administration de celui-ci et atteint son maximum d'efficacité en 15 minutes. La durée de la bronchodilatation dure ensuite de 5 à 6h. Ces molécules sont utilisées à la demande, quand le patient en ressent le besoin. (69) (70) (71) (72) (Tableau 9).

Tableau 9 : Posologie des β2 agonistes de courte durée d'action. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (70), (71), (72)

Beta2 agoniste de courte durée d'action			
Molécules	**Posologie**	**Indication**	**Spécificités**
VENTOLINE® *Salbutamol* *100 µg/dose*	• Inhalation 1 à 2 bouffées dès les premiers symptômes (max 8 bouffées/j) • En cas d'exacerbation aigue sévère de BPCO : 2 à 6 bouffées à renouveler tous les 5 à 10min attendant la prise en charge par un médecin	Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la BPCO	• Suspension pour inhalation • Nombre de doses : 200 • Aérosol doseur
AIROMIR AUTOHALER® *Salbutamol* *100 µg/dose*	Inhalation de 1 à 2 bouffées dès les premiers symptômes (max 15 bouffées/j)	Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la BPCO lorsqu'il existe une composante réversible	• Suspension pour inhalation • Nombre de doses : 200
VENTILASTIN NOVOLIZER® *Salbutamol* *100 µg/dose*	1 inhalation à renouveler si besoin (max 8 bouffées/j)	Traitement symptomatique de la BPCO à composante réversible	• Poudre pour inhalation • Nombre de doses : 200
BRICANYL TURBUHALER® *Terbutaline* *500 µg/dose*	1 inhalation dès les premiers symptômes	Traitement symptomatique des exacerbations au cours de l'asthme ou de la BPCO lorsqu'il existe une composante réversible	• Poudre pour inhalation • Nombre de doses : 100

- β2-agonistes de longue durée d'action

Les β2-agoniste de longue durée d'action représentent un traitement de fond de la BPCO. Ils sont efficaces 15 minutes après l'administration et pour une durée de 12 heures ou de 24 heures en fonction des molécules (Tableau 10).

Tableau 10 : Posologie des β2 agonistes de longue durée d'action. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (73), (74), (75), (76), (77), (78)

	Beta2 agoniste de longue durée d'action			
Molécules	**Posologie/spécificité**		**Indication**	**Spécificités**
SEREVENT® *Salméterol* *25µg/dose* *50µg/dose*	25 µg/dose 2 inhalations matin et soir Aérosol doseur Suspension pour inhalation 120 doses	50 µg/dose 1 inhalation matin et soir Diskus Poudre pour inhalation 60 doses	Traitement symptomatique de la BPCO	
FORADIL® *Formotérol* *12 µg/dose*	• 1 inhalation 2 fois/j. Max 4 gélules/j • En traitement continu. Max 2 gélules/j		Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la BPCO	• Poudre pour inhalation en gélule • 30 ou 60 gélules • Aérosol doseur
FORMOAIR® *Formotérol* *12 µg/dose*	• 1 inhalation 2 fois/j. Max 4 gélules/j • En traitement continu. Max 2 gélules/j		Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique au cours de la BPCO	• Solution pour inhalation • Nombre de doses : 100 • Aérosol doseur

Beta2 agoniste de longue durée d'action			
Molécules	**Posologie**	**Indication**	**Spécificités**
ASMÉLOR NOVOLIZER® *Formotérool* *12 µg/dose*	Adultes et adolescents > 12 ans : 1 inhalation 2 fois/j. Max 4 inhalation/j	Traitement symptomatique de l'obstruction bronchique chez les patients présentant une BPCO et nécessitant un traitement bronchodilatateur de longue durée d'action	• Poudre pour inhalation • Nombre de doses : 60
ONBREZ BREEZHALER® *Indacatérol* *150 µg/dose* *300 µg/dose*	150 µg 1 fois/j Max 300 µg/j	Traitement bronchodilatateur continu de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients adultes atteints de BPCO	• Poudre pour inhalation en gélule • Nombre de gélules : 10
STRIVERDI RESPIMAT® *Olodatérol* *2,5 µg/dose*	2 bouffées 1 fois/j à heure fixe	Traitement bronchodilatateur continu de la BPCO	• Solution pour inhalation • Nombre de doses : 60

Les principaux effets indésirables des β2-adrénergiques sont des palpitations, des tremblements, des céphalées et des crampes musculaires. (73)(74)(75)(69)(77)(78).

II.3.1.2 Les anticholinergiques

- Mécanisme d'action

Les poumons regroupent 3 sous-groupes de récepteurs muscariniques (M1, M2 et M3) ;

- Les récepteurs M1 se situent dans les ganglions parasympathiques et facilitent la transmission cholinergique ;
- Les récepteurs M2 se trouvent au niveau post ganglionnaire et leur stimulation par l'acétylcholine provoque l'inhibition de la sécrétion d'acétylcholine (entrainant un rétrocontrôle négatif) ;
- Les récepteurs M3 sont présents au niveau des muscles lisses bronchiques et des glandes à mucus. Leur stimulation par l'acétylcholine provoque une contraction du muscle lisse bronchique et une augmentation des sécrétions par les glandes bronchiques.

Les anticholinergiques sont des antagonistes de ces 3 récepteurs. En se fixant sur les récepteurs M1 et M3, ils entrainent une bronchodilatation et diminuent les sécrétions bronchiques. Si l'anticholinergique se fixe sur les récepteurs M2, la stimulation limite l'activité cholinergique et complète donc l'activité de l'acétylcholinestérase pour maintenir le contrôle des effets périphériques de l'acétylcholine.

Plus l'anticholinergique a une sélectivité pour les récepteurs M1 et M3, plus il est efficace. Un anticholinergique idéal devrait donc n'avoir aucun effet sur le récepteur M2. (79)

Comme pour les β2-adrenergiques, il existe des anticholinergiques à courte durée d'action, aussi appelés SAMA (*Short-Acting Muscarinic Acetylcholine receptor antagonists*) et à longue durée d'action, aussi appelés LAMA (*Long-Acting Muscarinic Acetylcholine receptor antagonist*), dont la posologie est donnée dans les Tableaux 11 et 12.

Tableau 11 : Posologie des anticholinergiques de courte durée d'action. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (80)

Anticholinergique de courte durée d'action			
Molécules	**Posologie**	**Indication**	**Spécificités**
ATROVENT® *Bromure d'Ipratropium* *20 µg/dose*	Traitement continu : 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois/j à répartir dans la journée Max 16 bouffées/j	Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la BPCO, en complément d'un β2 mimétique d'action rapide et de courte durée d'action par voie inhalée. Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible au cours de la BPCO	• Solution pour inhalation • Nombre de doses : 200 • Aérosol doseur

Tableau 12 : Posologie des anticholinergiques de longue durée d'action. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (81), (82), (83)

Anticholinergique de longue durée d'action				
Molécules	**Posologie**		**Indication**	**Spécificités**
INCRUSE® ELLIPTA *Uméclidinium* *55 µg/dose*	1 inhalation/j à heure fixe		Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	• Poudre pour inhalation en récipient unidose • Nombre de doses : 30
SPIRIVIA® *Bromure de tiotropium* *18 µg/dose* *2,5 µg/dose*	18 µg/dose Poudre pour inhalation en gélule Inhalation du contenu d'1 gélule/j à heure fixe 30 gélules	2,5 µg/dose Solution pour inhalation 2 bouffées 1 fois/j à heure fixe 60 doses	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	
SEEBRI BREEZHALER® *Bromure de glycopyrronium* *44 µg/dose*	Inhalation du contenu d'une gélule 1 fois/j à heure fixe		Traitement continu pour soulager les symptômes de la BPCO	• Poudre pour inhalation • Nombre de gélules: 30

Les effets indésirables principaux sont des sècheresses buccales, des céphalées et une tachycardie. (80)(81)(82)(83)

- Les associations de bronchodilatateurs

Les associations de deux bronchodilatateurs sont utilisées en cas de réponse insuffisante à la monothérapie (Paragraphe 2.4). En effet, il a été démontré de réels résultats sur l'amélioration du VEMS, les symptômes et la qualité de vie. (84)(85)(86)(80)

Il existe 2 types d'associations de bronchodilatateurs :

- l'association d'un β2-agoniste avec un anticholinergique (Tableau 13)

- l'association d'un LABA + un LAMA (Tableau 14)

Tableau 13 : Posologie de l'association β2-agoniste et anticholinergique. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (84)

Béta2 agoniste + anticholinergique			
Molécules	**Posologie**	**Indication**	**Spécificités**
BRONCHODUAL® *Fénotérol + Bromure d'ipratropium 50/20 µg/dose*	2 bouffées 2 à 4x/j Max 16 inhalations/j	Traitement symptomatique des exacerbations au cours de la BPCO lorsqu'il existe une composante réversible. Traitement symptomatique continu du bronchospasme réversible de la BPCO, lorsqu'un seul bronchodilatateur n'est pas suffisant.	• Solution pour inhalation en flacon pressurisé • Nombre de doses : 200 • Aérosol doseur

Tableau 14 : Posologie de l'association LABA + LAMA. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé »(85), (86), (87)

LABA + LAMA			
Molécules	**Posologie**	**Indication**	**Spécificités**
ANORO® ELLIPTA *Bromure d'uméclidinium + Vilantérol 55/22 µg/dose*	1 inhalation/j à heure fixe	Traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	• Poudre pour inhalation en récipient unidose • Nombre de doses : 30
SPIOLTO® RESPIMAT *Olodatérol + Bromure de tiotropium 2,5/2,5 µg/dose*	2 inhalations 1x/j à heure fixe	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	• Solution pour inhalation • Nombre de doses: 60
ULTIBRO BREEZHALER® *Indacatérol + Bromure de glycopyrronium 85/43 µg/dose*	1 inhalation/j à heure fixe	Traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO	• Poudre pour inhalation • Nombre de gélules: 30

II.3.2 Les corticoïdes

Comme expliqué précédemment, le traitement de la BPCO peut se faire par bronchodilatateurs mais aussi par prescription de corticoïdes. En effet les corticoïdes ont un effet sur les exacerbations en les diminuant et donc permettant aussi de diminuer le nombre d'hospitalisations.

Deux études ont été réalisées sur 12 mois : HZC102970 et HZC102871. Elles ont pour but de comparer l'effet du vilantérol (corticoïde) seul et de l'association vilantérol + fuorate de fluticasone (corticoïde + LAMA) sur le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères. Cette étude a été réalisée chez des patients représentatifs de la population BPCO, c'est-à-dire : ayant une BPCO avec des antécédents de tabagisme d'au moins 10 paquets/ année, un rapport VEMS/CVF post-salbutamol de 0,70, un VEMS post-salbutamol de 70% de la valeur théorique et des antécédents documentés d'au moins une exacerbation de BPCO ayant nécessité la prise d'antibiotiques et/ou de corticoïdes oraux ou une hospitalisation dans les 12 mois précédant la visite.

Les résultats des deux études ont montré un taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de BPCO moindre avec l'association fuorate de fluticasone + vilanterol comparativement au vilanterol seul.

Les corticoïdes par voie orale comme la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®) sont réservés aux patients BPCO sévère faisant des exacerbations régulièrement sur une durée courte, c'est-à-dire ne dépassant pas deux semaines. Utilisés sur le long terme, l'utilisation de corticoïdes oraux ne montre plus de bénéfices substantiels par rapport aux risques. (88)(89)(90)(91)(92)(93)(94)

En France, les 2 corticoïdes ayant une AMM dans la BPCO sont le budésonide et la fluticasone. Ils sont utilisés en association fixe avec un β2-agoniste de longue durée d'action sous forme inhalée.
Ils ne sont utilisés que pour les patients BPCO ayant un VEMS inférieur à 70% de la valeur théorique ou faisant au moins deux exacerbations par an.

Aujourd'hui les corticoïdes sont souvent utilisés en association avec les bronchodilatateurs présenté dans les Tableaux 15 et 16.

Tableau 15 : Posologie de l'association Corticoïdes inhalés + LABA. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (90), (91), (92)

Corticoïdes inhales + LABA			
Molécules	**Posologie**	**Indication**	**Spécificités**
RELVAR® ELLIPTA *Fuorate de fluticasone + Vilantérol* *92/22 µg/dose*	1 inhalation/j à heure fixe	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	• Poudre pour inhalation en récipient unidose • Nombre de doses : 30
SERETIDE® DISKUS *Propionate de Fluticasone + Salmétérol* *500/50 µg/dose*	2 inhalations 1x/j à heure fixe	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 60% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu	• Solution pour inhalation • Nombre de doses: 60
INNOVAIR® *Béclométasone + Formotérol* *100/6 µg/dose*	2 inhalations 2 fois/j	Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère dont le VEMS est inférieur à <50% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs persistent malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée	• Solution pour inhalation en flacon pressurisé : aérolsol doseur • Poudre pour inhalation: NEXTHALER ® • Nombre de doses: 120

Tableau 16 : Posologie de l'association Corticoïdes inhalés + LABA. Tableau extrait de la base de données de « produits de santé » (93), (94)

Corticoïdes inhales + LABA					
Molécules	**Posologie**			**Indication**	**Spécificités**
	Poudre pour inhalation : TURBUHALER ®		Suspension pour inhalation : TAPIHALER ®		
SYMBICORT® *Budénoside + Formotérol* *200/6 µg/dose* *400/12 µg/dose*	200/6 µg/dose 2 inhalations 2 fois/j 120 doses	400/12 µg/dose 1 inhalations 2 fois/j 60 doses	200/6 µg/dose Suspension pour inhalation 2 inhalation 2 fois/j 120 doses	Traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes âgés de plus de 18ans et dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70% de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu	• Poudre pour inhalation en récipient unidose • Nombre de doses : 30
DUORESP® SPIROMAX *Budénoside + Formotérol* *160/4,5 µg/dose* *320/9 µg/dose*	*160/4,5 µg/dose* 2 inhalations 2 fois/j 120 doses		320/9 µg/dose 1 inhalation 1 fois/j 60 doses	Traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS <50% de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées et des symptômes significatifs malgré un traitement continu par bronchodilatateur de longue durée d'action	• Poudre pour inhalation

La corticothérapie entraine plus d'effets indésirables que les bronchodilatateurs. En effet, les corticoïdes peuvent engendrer des mycoses bucco-pharyngées et une dysphonie (enrouement, liée à un épaississement des cordes vocales par dépôt de corticoïdes), surtout si les patients ne respectent pas les règles de prise du médicament. En effet, après chaque inhalation de corticoïde il est indispensable de se rincer la bouche pour éviter ces effets.

Les autres effets indésirables retrouvés sont : sinusite, rhinopharyngite, toux, pneumonie.

II.3.3 Traitement complémentaire recommandé

II.3.3.1 La théophylline

Elle provoque une relaxation des fibres musculaires lisses qui entraine une bronchodilatation. Elle a une action immédiate mais elle reste cependant peu utilisée dans la BPCO, car elle possède une marge thérapeutique étroite. Elle est utilisée si le patient a du mal à utiliser les bronchodilatateurs inhalés ou si elle améliore suffisamment la dyspnée.

Un médicament avec une marge thérapeutique étroite est un médicament pour lequel la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible. Une attention particulière est donc indispensable lors de leur prescription.

Les principaux médicaments sont : Dilatrane®, Euphylline®, Tedralan® et Theostat®.La posologie de 7 à 12 mg/kg/jour en deux prises matin et soir. Elles sont administrées uniquement par voie orale.

De nombreuses interactions médicamenteuses ainsi que des effets secondaires existent, comme cela est précisé dans le Tableau 17. (95)

Tableau 17 : Effets indésirables et interactions médicamenteuses avec la théophylline (d'après le Vidal de la Théophylline) (95)

Les effets indésirables	Des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs d'estomac
	Maux de tête
	Agitations, tremblements, irritabilités, nervosité
	Palpitations
Les interactions médicamenteuses	Association contre-indiquée : Enoxacine
	Associations déconseillées : Erythromycine, Viloxacine
	Associations avec précautions : imétidine (posologie ≥ 800 mg/j), fluconazole, ciprofloxacine, norfloxacine, péfloxacine, fluvoxamine, méxilétine, ticlopidine, ritonavir, tacrine, pentoxifylline Thiabendazole Allopurinol Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine (inducteurs enzymatiques)

II.3.4 Utilisation des dispositifs d'inhalation

L'efficacité des traitements dans la BPCO dépend de l'efficacité des molécules mais aussi de la façon dont le dispositif d'inhalation est utilisé. (80)

L'intérêt principal des dispositifs est de permettre un dépôt du médicament sur l'ensemble de l'arbre bronchique et notamment au niveau de la partie distale.

Le choix du système d'inhalation doit donc être adapté aux types de médicaments utilisés et à l'aptitude du patient pour favoriser l'adhésion et l'observance du traitement. (97)(98) L'aérosol-produit est un ensemble de particules solides (aérosol-doseur) ou liquides (nébuliseur) dont le diamètre est suffisamment petit pour qu'elles restent en

suspension dans un gaz ou mélange gazeux afin de pénétrer directement au niveau du site d'administration ciblé.

Les dispositifs d'inhalation sont prêts à l'emploi, leur utilisation nécessite la libération du principe actif par dispersion d'une poudre ou par atomisation d'une solution ou d'une suspension.

Il existe de multiples dispositifs d'inhalation, cependant il est nécessaire de respecter quelques règles communes :

- La prise doit se prendre dans la mesure du possible à heure fixe chaque jour ;
- Le patient doit se tenir droit et avoir la tête légèrement relever ;
- Le patient doit positionner sa bouche sur l'embout buccal de manière hermétique ;
- Si le patient a une ordonnance contenant plusieurs dispositifs d'inhalation, il est préférable de commencer par le bronchodilatateur puis le corticoïde ;
- Le patient doit retenir sa respiration 10 secondes après la prise du médicament ;
- Il est plus efficace de se rincer la bouche et d'avaler l'eau après la prise d'un corticoïde.

II.3.4.1 Les aérosols doseurs et leur efficacité

Le médicament se trouve dans une cartouche métallique, il est en suspension dans un gaz propulseur liquéfié sous pression. Le médicament est délivré sous la forme d'un aérosol.

Il existe plusieurs sortes d'aérosols doseurs :

<u>Aérosol doseur manuel</u> : la dose de médicament est libérée en appuyant manuellement sur le dispositif. Type : Ventoline ® (91) qui est un bronchodilatateur de la classe des β2-adrénergiques de courte durée d'action.

L'utilisation de ce système peut être compliquée car elle nécessite une bonne coordination entre la main et l'inspiration. Il faut donc prendre un temps d'apprentissage et parfois des séances d'éducation thérapeutique peuvent être

nécessaires (Figure 19). Pour les personnes maîtrisant mal cette technique d'inhalation, il est recommandé d'utiliser une chambre d'inhalation (qui sera détaillée plus tard).

L'utilisation de ce système d'inhalation est à éviter chez les personnes âgées n'ayant pas l'habitude de l'utiliser.

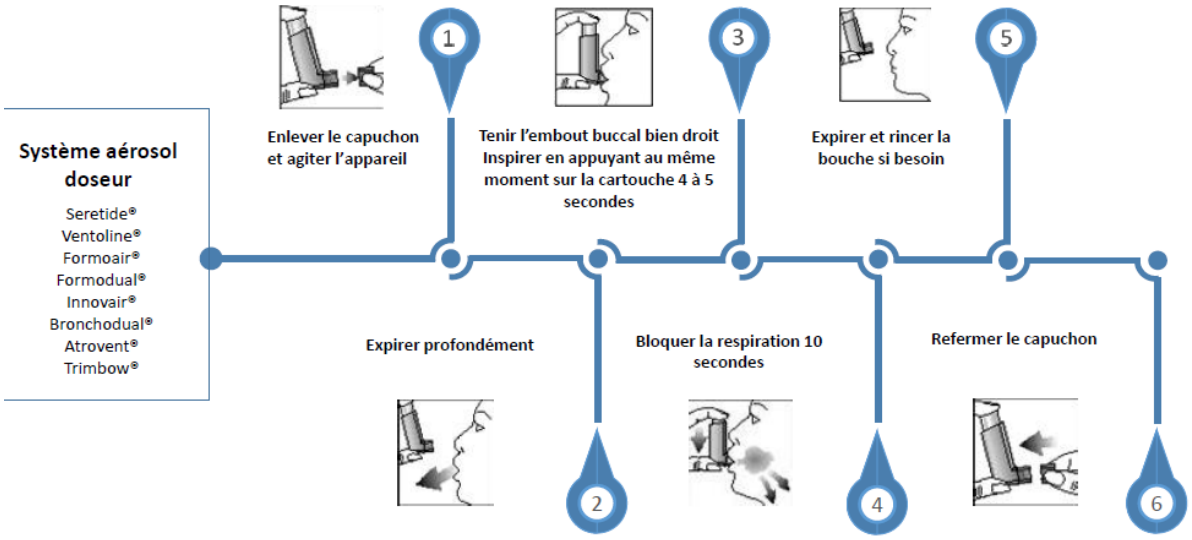


Figure 19 : Méthode d'utilisation des aérosols doseurs. Figure extraite de la base de données des « produits de santé ». (91), (75), (92), (84), (80), (99)

<u>Aérosol pressurisé auto déclenché</u> : la formation de l'aérosol est déclenchée par l'inspiration du patient (Figure 20). Il suffit d'une légère inspiration pour ouvrir un clapet, ce qui actionne un mécanisme sur la cartouche pour libérer la dose. (70) (93)

C'est le cas par exemple du système Autohaler : Airomir® (Figure 20). Le déclenchement de ce dispositif se fait par l'aspiration et non par la main contrairement à l'aérosol manuel, un temps d'apprentissage est quand même nécessaire et la technique d'inhalation peut rester compliquée chez certains patients.

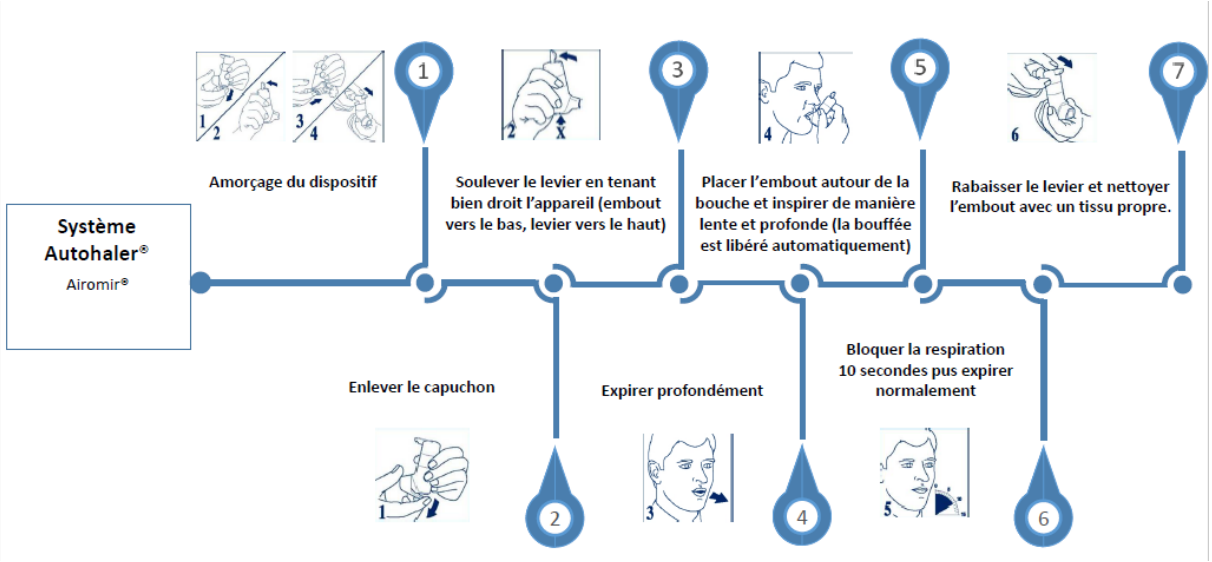


Figure 20 : Méthode d'utilisation de l'Autohaler. Figure extraite de la base de données des « produits de santé ». (70)

Dans les aérosols pressurisés auto-déclenchés, il existe aussi le système Rapihaler : Symbicort ®. Ce système nécessite une phase de préparation du dispositif (Figure 21). Une fois cette étape réalisée la dose peut être administrée (Figure 22).

Il est à noter qu'à la différence d'Airomir®, Symbicort® associé à un corticoïde au β2-mimétique de courte durée d'action. Il est donc important de bien se rincer la bouche après utilisation du Symbicort® pour éviter les dépôts oro-pharyngés de corticoïdes et la survenue de mycose et de dysphonie.

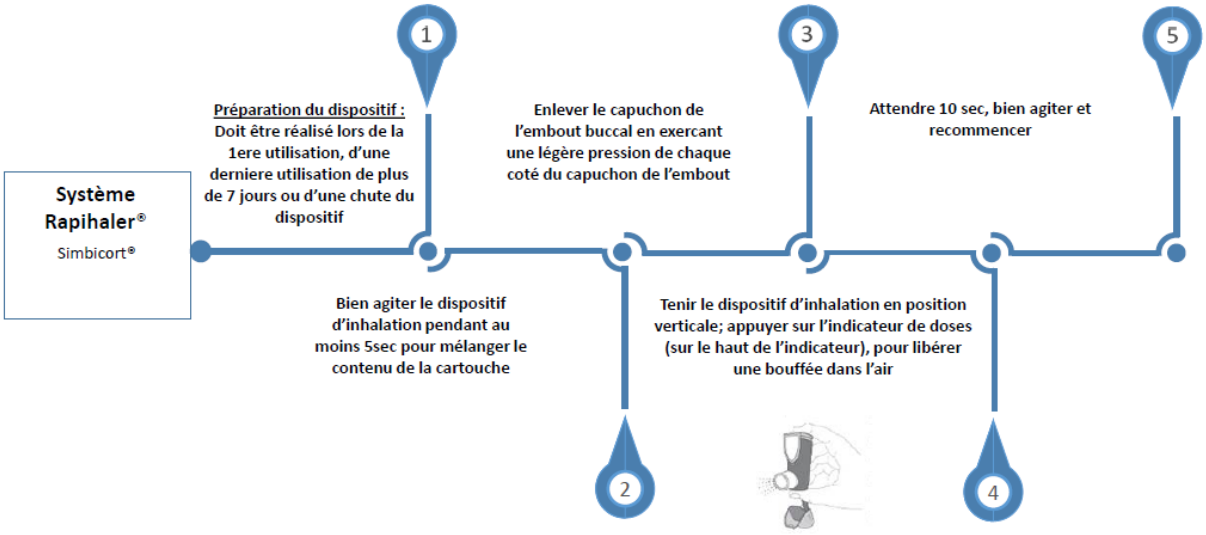


Figure 21 : Méthode de préparation du Rapihaler. Figure extraite de la base de données des « produits de santé ». (93)

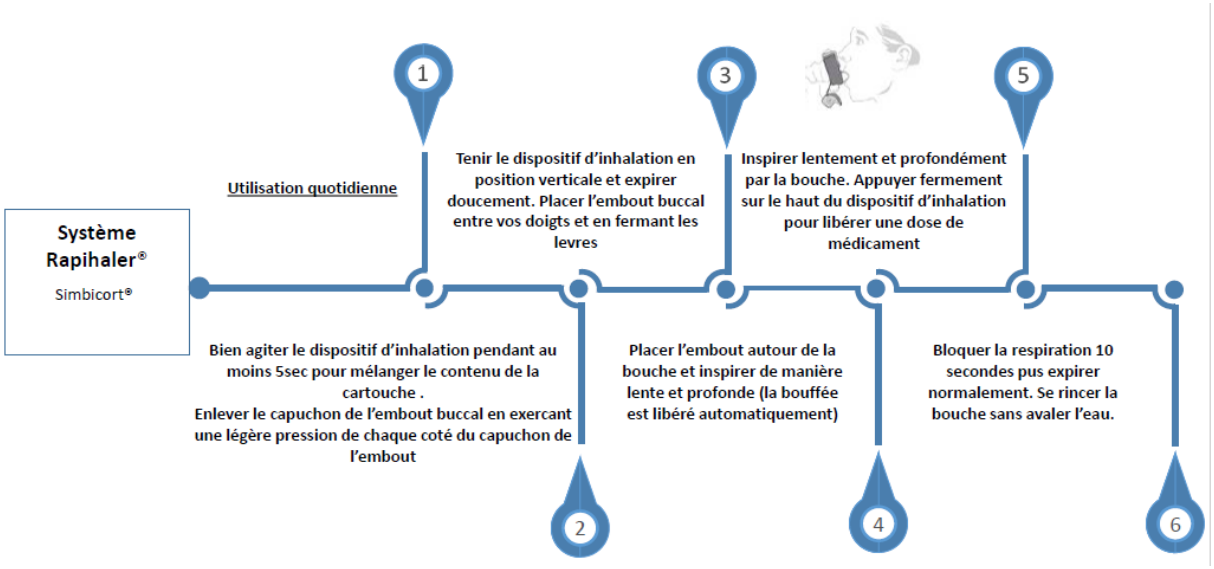


Figure 22 : Méthode d'utilisation du Rapihaler. Figure extraite de la base de données des « produits de santé ». (93)

II.3.4.2 Les chambres d'inhalation

Ce système est constitué d'un tube ou chambre avec d'un côté un embout pour fixer le dispositif d'inhalation et de l'autre un embout buccal ou un masque facial, selon l'âge du patient.

Ce dispositif est prescrit pour les personnes dont la coordination main/bouche est difficile à réaliser (patients âgés, handicapés, enfants) ou lorsque le patient a du mal à inspirer dû à un stade avancé de BPCO ou pendant des périodes d'exacerbations importantes. Ce système entraine moins de dépôt oro-pharyngé, mais il faut toujours penser à se rincer la bouche après la prise de corticoïdes.

Il existe aujourd'hui plusieurs chambres d'inhalation : Vortex®, Able space®, Tipshaler®, Aerochamber®, Itinhaler®.

L'utilisation de ces chambres d'inhalation nécessite de suivre certaines règles, comme présenté sur la Figure 23. On peut préciser également qu'il faut :

- Inspirer normalement et doucement dans la chambre d'inhalation, une dizaine de fois ;
- Attendre deux minutes avant d'administrer une deuxième bouffée, si nécessaire

- Dans le cas où il faut administrer un β2-mimétique et un corticoïde, il faut toujours commencer par le β2-mimétique
- Laisser sécher à l'air libre la chambre, après l'avoir nettoyée à l'eau légèrement savonneuse.

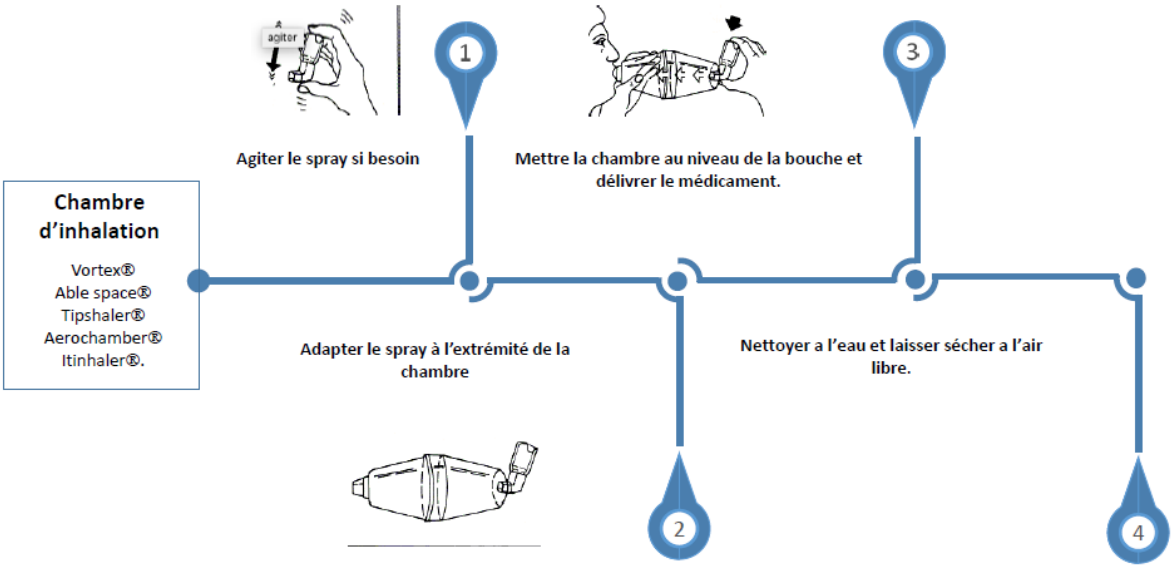


Figure 23 : Méthode d'utilisation de la chambre d'inhalation. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (98)

II.3.4.3 Les inhalateurs de poudre sèche

Il existe différents types d'inhalateur de poudre (97):

- Les inhalateurs uni-doses : la poudre se situe dans une gélule, celle-ci est délivrée par le perçage de la gélule. Il est nécessaire de recharger le dispositif avant chaque inhalation.
- Les inhalateurs multi-doses peuvent contenir deux systèmes :
    - Un réservoir à poudre à partir duquel une quantité déterminée est prélevée par un mécanisme doseur lors de chaque inhalation
    - Des doses unitaires contenues dans un blister : chaque dose est libérée du blister lors de l'armement du dispositif avant chaque inhalation du

patient, la poudre sèche est désintégrée en fines particules qui se déposent dans les voies aériennes.

Dans les deux cas, les inhalateurs de poudre sèche ne contiennent pas de gaz propulseur. Ce sont les forces générées par l'inhalation du patient au travers du dispositif qui vont permettre la désagrégation de la poudre sèche en particules respirables susceptibles de se déposer dans les voies aériennes.

Pour ces dispositifs il est recommandé de les conserver à l'abri de l'humidité.

- Système uni-dose

Ce système ne nécessite pas de coordination main-poumon et diminue le dépôt au niveau de la bouche et de la gorge (Figures 24, 25 et 26).
Cependant, le système nécessitant le perçage de la gélule (ce qui n'est pas le cas du Turbuhaler, comme on le voit sur la Figure 29), peut être difficile pour certaines personnes âgées et la bonne diffusion de la poudre est conditionnée par une CI (capacité inspiratoire) suffisante et par un maintien ferme du dispositif, soit horizontalement, soit verticalement selon le type de dispositif et de la position de la poudre dedans. (82), (74)

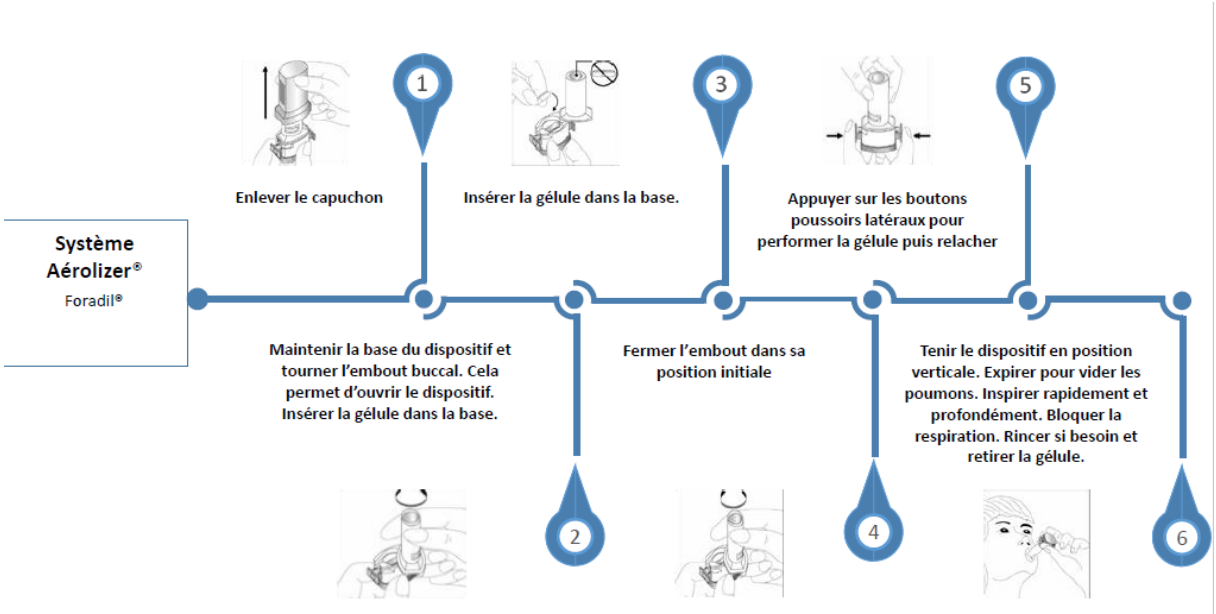


Figure 24 : Méthode d'utilisation du Aerolizer. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (74)

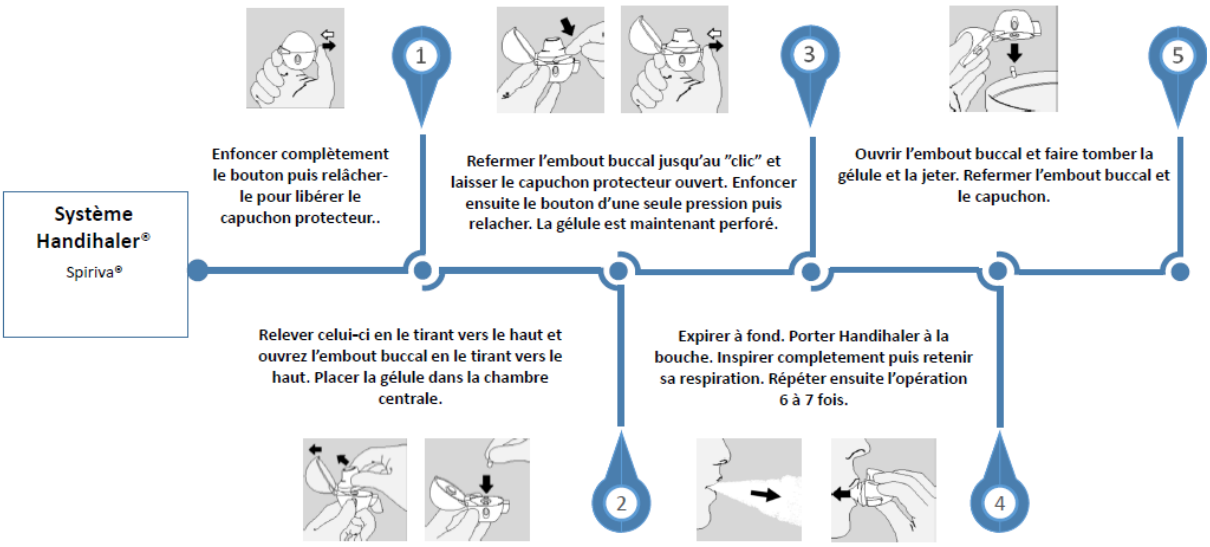


Figure 25 : Méthode d'utilisation du Handihaler. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (82)

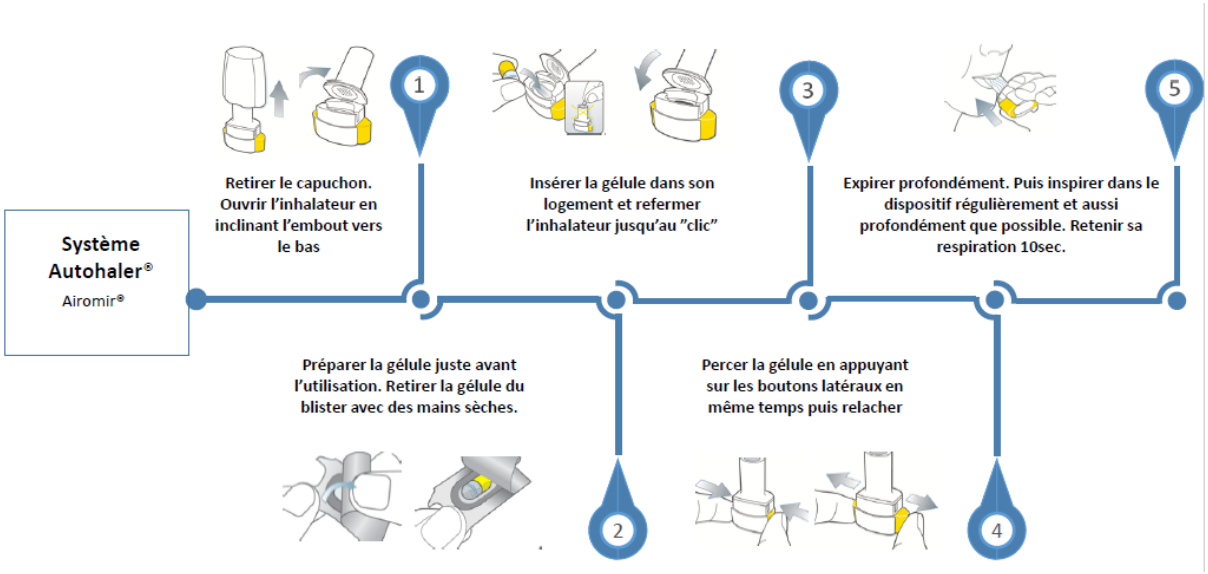


Figure 26 : Méthode d'utilisation du Autohaler. « Figure extraite de la base de données des produits de santé ». (70)

- Système multidoses

Ces systèmes multidoses sont représentés par les systèmes de type Diskus, Nexthaler, Ellipta, Novolizer, Easyhaler et Clickhaler comme nous allons les détailler dans les paragraphes ci-dessous. Ces systèmes multidoses peuvent contenir (93)(73)(92)(81) :

- des β2-agonistes de longue durée d'action : Foradil®, Serevent ®

- des β2 agonistes de courte durée d'action : Bricanyl® et Airomir®
- des anticholinergiques de longue durée d'action,: Spiriva®, Incruse®
- une association de corticoïdes et des LABA : Symbicort®, Seretide®, Innovair®, Relvar®
- une association de LABA + LAMA : Anoro®

Le système Diskus pour Serevent ® et Seretide® par exemple, permet une bonne reproductibilité mais peut parfois être difficile à utiliser car il nécessite un amorçage préalable à la prise (Figure 27).

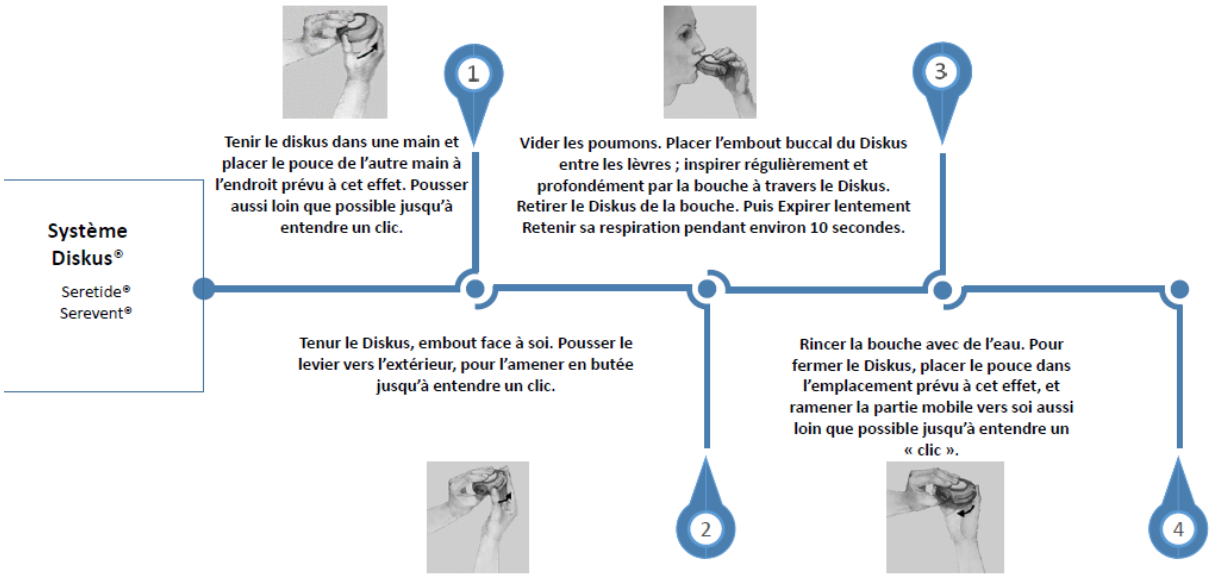


Figure 27 : Méthode d'utilisation du Diskus. Figure issue de la « base de données des produits de santé ». (91), (73)

Le système Nexthaler est un système très simple et très apprécié des patients (Figure 28)

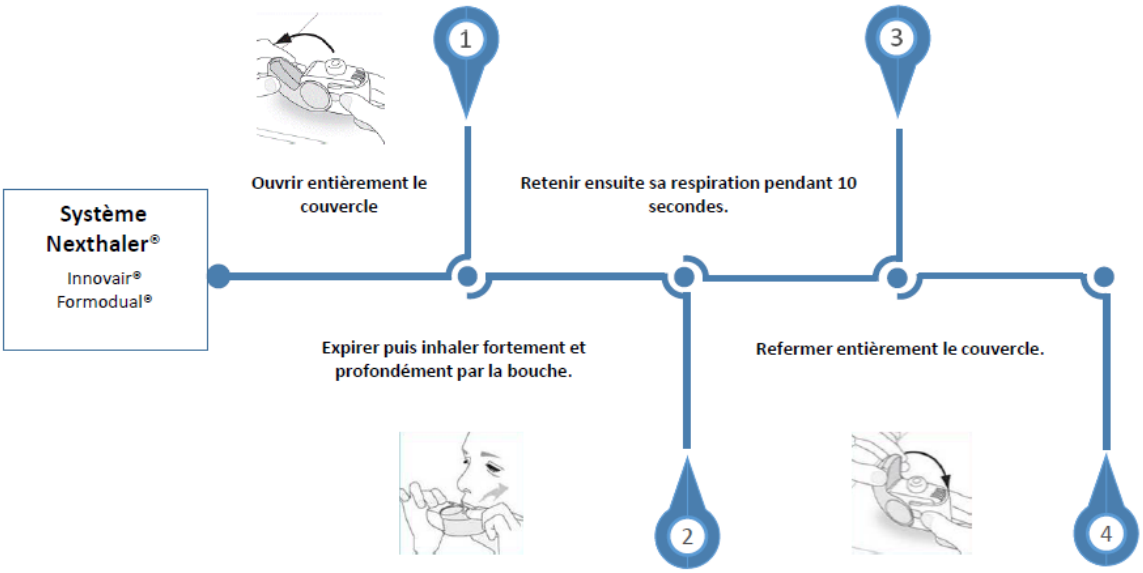


Figure 28 : Méthode d'utilisation du Nexthaler. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (92),

Ce système contient un compteur de doses permettant au patient de savoir où il en est, et lui signalant, grâce à une languette rouge, quand le dispositif est bientôt vide.

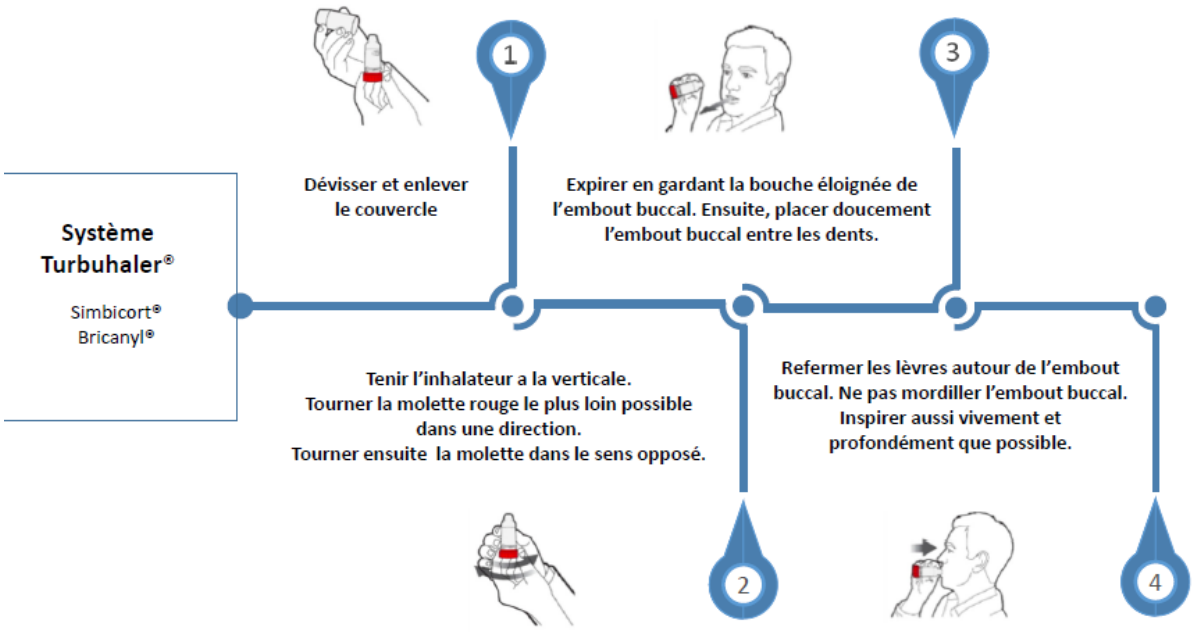


Figure 29 : Méthode d'utilisation du Turbuhaler. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (93), (72)

L'Ellipta quant à lui est simple d'utilisation car il permet lui aussi une bonne reproductibilité et ne nécessite pas de débit inspiratoire important (Figure 30). De plus, le lactose contenu avec la poudre permet une sensation gustative de la prise. Il y a un contrôle auditif pour indiquer que le système est bien amorcé avec un déclic. Enfin, le compteur de doses indique les prises une par une contrairement au Diskus qui compte dizaine par dizaine.

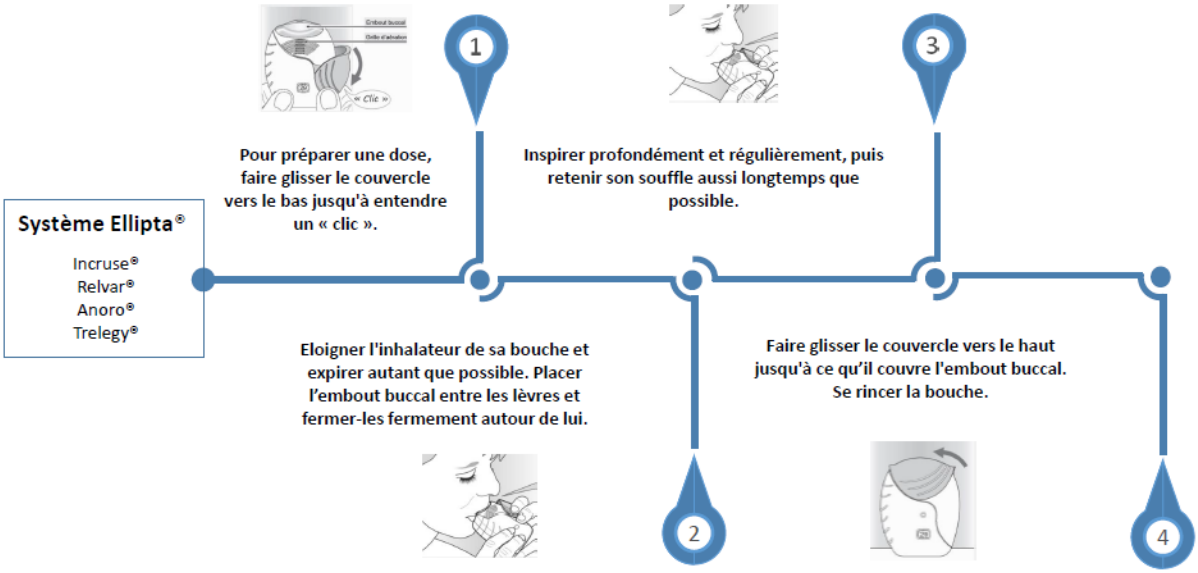


Figure 30 : Méthode d'utilisation de l'Ellipta. Figure extrait e de la « base de données des produits de santé ». (81), (90), (85), (100)

Le système Novolizer (Figure 31) présente aussi un contrôle auditif grâce à un déclic sonore au moment de l'inspiration et un système visuel lorsque la fenêtre passe du vert au rouge. Il contient lui aussi du lactose pour la sensation gustative de prise mais nécessite un débit expiratoire élevé. (71)

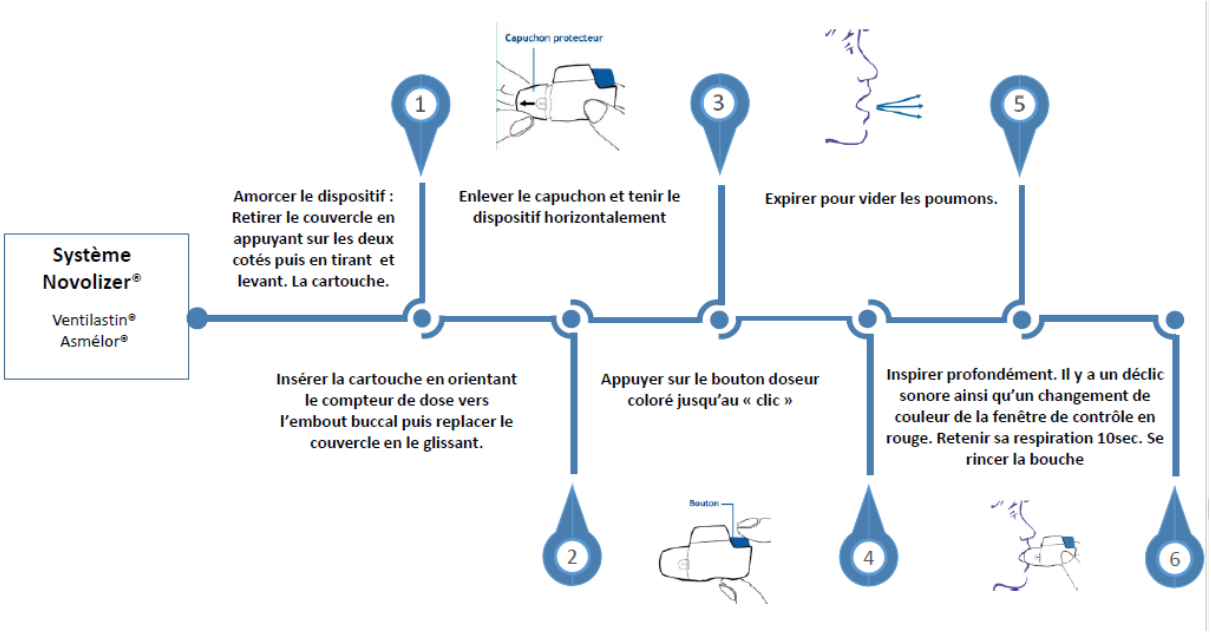


Figure 31 : Méthode d'utilisation du Novolizer. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (71), (76)

Les deux systèmes Easyhaler (Figure 32) et Clickhaler (Figure 33) que nous allons voir en détail, ne nécessitent pas de débit expiratoire important et contiennent également du lactose. Il y a un compteur de doses indiquant si les dix dernières doses sont atteintes.(99)(102)

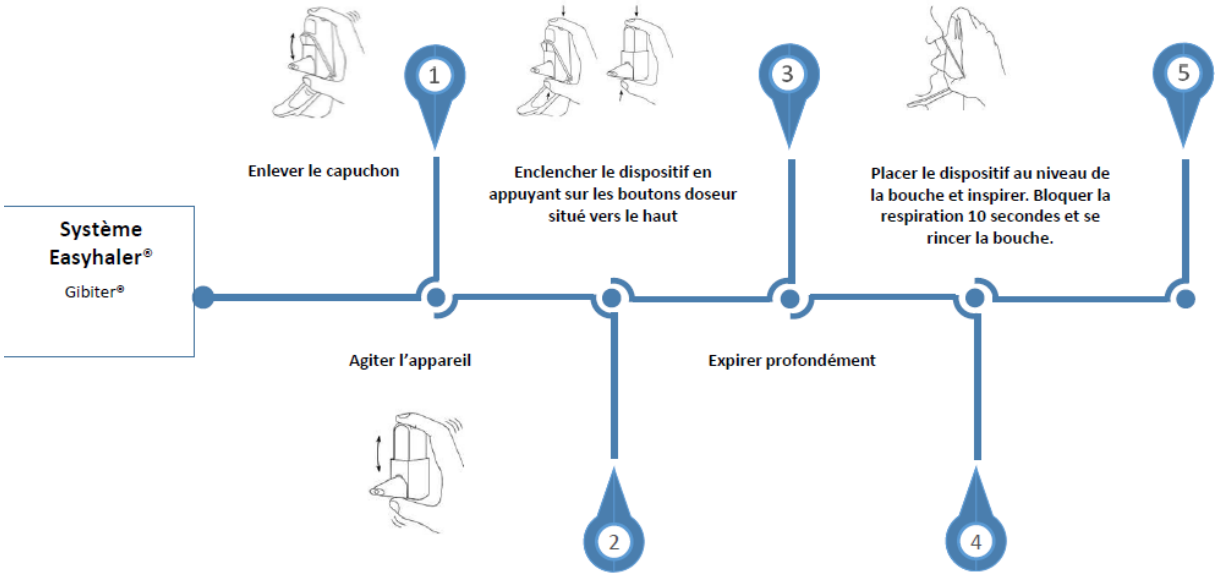


Figure 32 : Méthode d'utilisation du Easyhaler. Figure extraite de la base de « données des produits de santé ». (101)

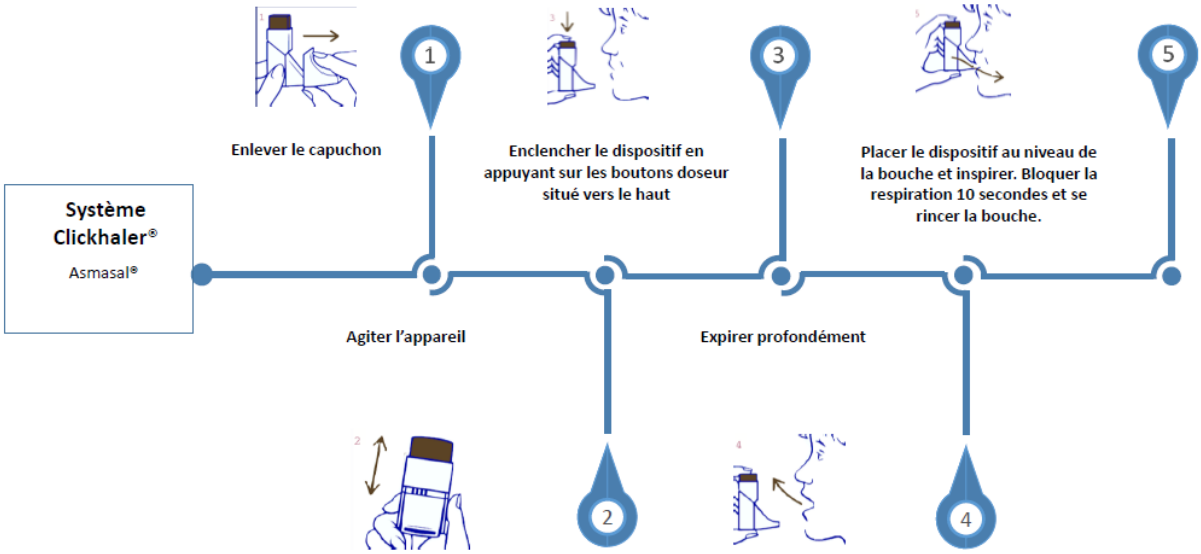


Figure 33 : Méthode d'utilisation du Clickhaler. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (102)

- Les inhalateurs de « brumisât »

Ces inhalateurs se présentent sous la forme de systèmes de type Spiromax® (Figure 34) et Respimat® (Figure 35 et 36). Ils se composent d'une solution contenue dans une cartouche. L'aérosol délivre la solution par un ressort qui fait passer la solution dans de fins canaux. Cette action produit des jets, la rencontre de ces jets forme le « brumisât ». (94)(82)

Ce système peut contenir :

- Une association de corticoïde + LABA : Duoresp®
- Anticholinergique de longue durée d'action : Spiriva®
- β2-agoniste de longue durée d'action : Striverdi®
- LABA + LAMA : Spiolto®

La bonne diffusion du brumisât dépend de la position du patient lors de son utilisation et de la nécessité d'une pause respiratoire en fin d'inspiration.

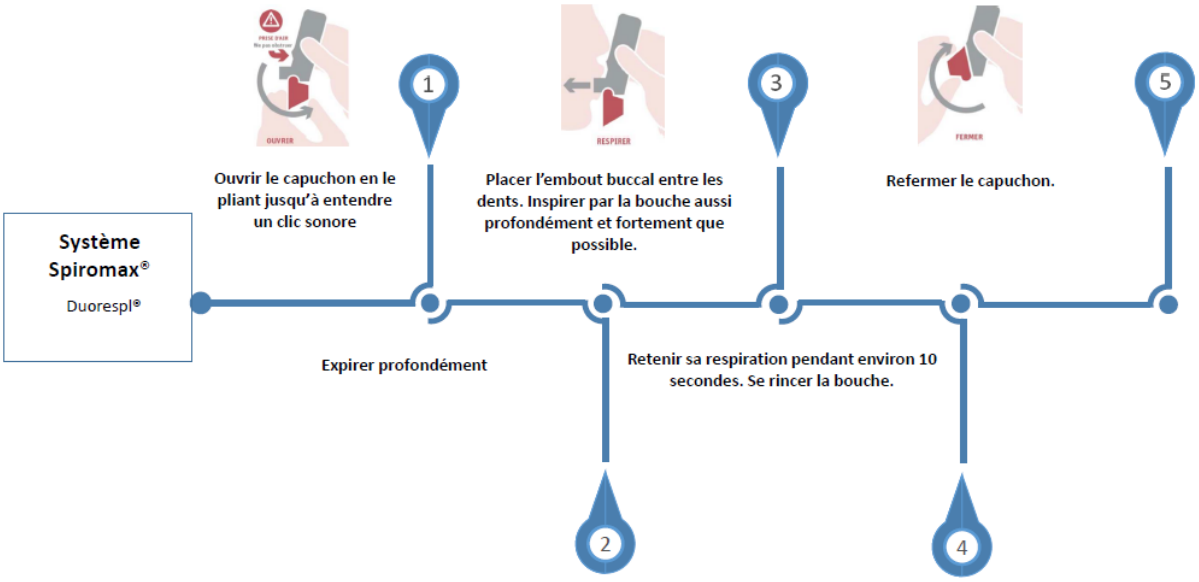


Figure 34 : Méthode d'utilisation du Spiromax. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ».(94)

Nous allons ensuite voir le système Respimat, qui nécessite une préparation de la dose avant la première utilisation, puis il est utilisé quotidiennement. (Figure 35 et 36)

Figure 35 : Méthode de préparation du Respimat. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (78), (82), (86)

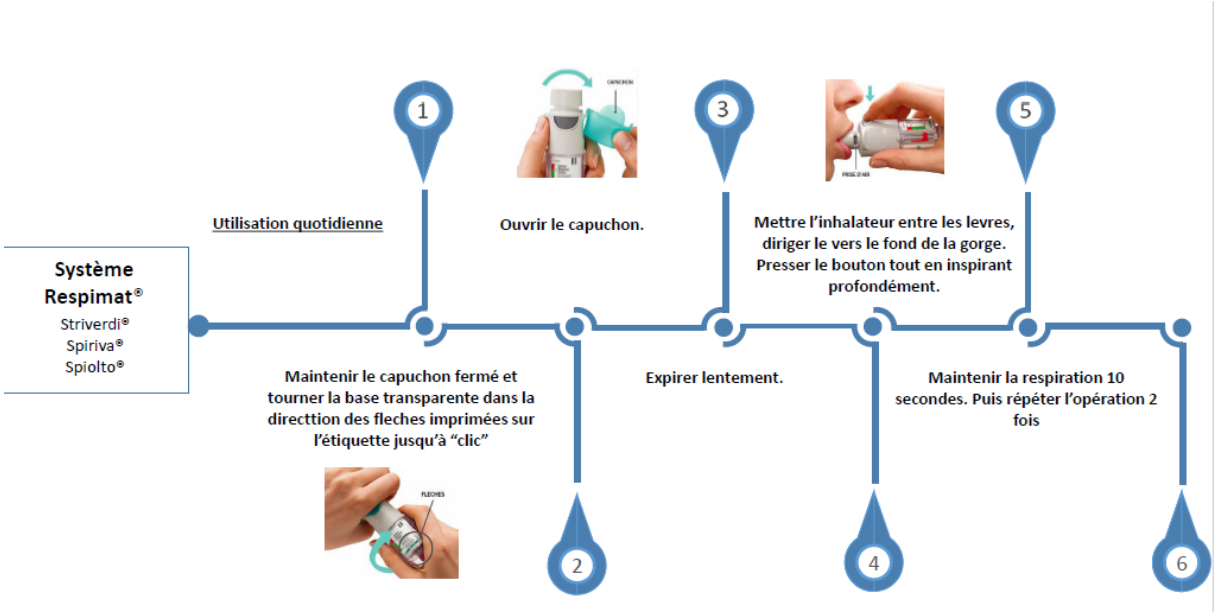


Figure 36 : Méthode d'utilisation du Respimat. Figure extraite de la « base de données des produits de santé ». (78), (82),(86)

II.3.5 Comment choisir un bon dispositif inhalation

L'étude publiée en 2017 par *l'European Respiratory Society* permet de classifier les erreurs commises par les patients lors d'une inhalation, en groupant les difficultés par dispositif et en évaluant si le problème provient de l'appareil lui-même ou du patient. Cette étude a été réalisée chez 2935 patients atteints de BPCO avec 3393 inhalations contrôlées. Le tableau 18, tiré de cette étude, résume les erreurs. (103), (104)

Tableau 18: Résumé des erreurs par système d'inhalation. Tableau extrait de l' « European Respiratory Society » (104)

	Breezhaler®	Diskus®	Handihaler®	Respimat®	Turbuhaler®	Total
Pas d'erreur	36,5%	29,2%	10,7%	23%	30,5%	25,3%
Erreurs sans lien avec l'inhalateur	53,5%	50,9%	54,8%	56,8%	51,9%	53,8%

Erreurs en lien avec l'inhalateur	15,4%	29,2%	75,3%	50,6%	32,1%	43,1%
Au moins une erreur critique	15,4%	21,2%	43,8%	46,9%	32,1%	30%

Cette étude démontre que les patients rencontrent des difficultés d'utilisation avec le Handihaler® et les sprays. Il faut donc être vigilant avec les patients utilisant ces dispositifs, et contrôler régulièrement s'ils réalisent bien cette technique d'inhalation.

Le choix d'un dispositif va dépendre de plusieurs critères :

- *Les capacités cognitives* :
  - L'âge,
  - La présence de troubles cognitifs : si le patient arrive à faire une bonne inspiration contrôlée ou nécessite la présence d'une tierce personne pour la prise du médicament ;
- *Les capacités physiques* :
  - L'âge (surtout pour les enfants),
  - Le débit inspiratoire,
  - La capacité à retenir son souffle pendant 10 secondes,
  - La capacité à synchroniser le geste de la main avec l'inspiration (coordination),
  - La capacité à manipuler l'inhalateur (chargement / armement de la dose) ;
- *La compréhension de la maladie* :
  - L'acceptation,
  - Les représentations de la maladie,
  - Les croyances du patient ;
- *La compréhension du traitement* :
  - L'adhésion à la thérapie,
  - La connaissance du but recherché grâce au traitement,
  - L'action du médicament : savoir quand utiliser quel inhalateur ;

- *Les préférences du patient* à la manipulation du dispositif :
    - Les expériences antérieures,
    - Les préférences (poudre, spray…) ;
- *Les professionnels de santé qui entourent le patient* :
    - Leur connaissance des dispositifs
    - Leur expérience,
    - Leur intérêt,
    - Leurs compétences éducatives.

II.4 REHABILITATION RESPIRATOIRE

La réhabilitation respiratoire est une des composantes du traitement non médicamenteux. Il s'agit « d'un ensemble de moyens proposé au patient atteint d'une maladie respiratoire chronique pour réduire son handicap et améliorer sa qualité de vie ». Dans le cas de la BPCO, le handicap peut se traduire par une baisse des activités quotidiennes ou une dyspnée d'effort.

La réhabilitation respiratoire est réalisée par le pneumologue. Elle commence tout d'abord par un bilan clinique, nutritionnel, psychologique et social. A la suite de ce bilan, le pneumologue met en place un programme personnalisé. Ce programme a pour but d'améliorer la qualité du quotidien du patient. Il regroupe : le réentrainement à l'effort, l'éducation thérapeutique, le sevrage tabagique, un suivi nutritionnel et un soutien psychologique. (105)(106)

III NOUVELLE PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

Comme nous venons de le voir dans les deux parties précédentes, la prise en charge pharmacologique de la BPCO repose sur le contrôle des symptômes et la diminution des exacerbations. Toutefois, selon les recommandations GOLD, si les symptômes persistent malgré l'association d'un anticholinergique de longue durée d'action et d'un β2-adrénergique de longue durée d'action ou malgré l'association d'un corticoïde et d'un β2-adrénergique de longue durée d'action, ou si le patient présente des exacerbations, une trithérapie associant un anticholinergique de longue durée d'action (LAMA), un ß2-agoniste de longue durée d'action (LABA) et un corticoïde topique (corticostéroïde inhalé ou CSI) est recommandée.

Jusqu'à récemment une telle trithérapie était préconisée par les recommandations GOLD comme traitement de choix pour les sujets présentant une BPCO symptomatique malgré un traitement par une bithérapie LAMA-LABA ou LABA-CSI. Cependant, l'absence de formulation unique associant ces trois produits limitait un recours simplifié à la trithérapie.

Désormais, un tel dispositif ayant été mis au point, il est intéressant d'évaluer son efficacité par rapport à une bithérapie. C'est ce que les trois études détaillées dans la suite de ce travail, vont nous permettre de mieux appréhender.

III.1 LES TRITHERAPIES EXISTANTES

Dans le but de diminuer le risque de récidive chez les patients de stades GOLD D 3 ou 4 présentant une exacerbation sous bithérapie, les recommandations GOLD 2017 préconisent une triple thérapie : ß2-agonistes de longue durée d'action, anticholinergique de longue durée d'action et corticoïdes inhalés.

Il existe aujourd'hui trois trithérapies sur le marché (Tableau 19) :

- Trimbow® : contenant un corticoïde : le béclométasone, un β2-agoniste : le formotérol et un anticholinergique : le glycopyrronium

- Trelegy® et Elebrato® : leur corticoïde est la fluticasone, leur β2-agoniste est le vilantérol et leur anticholinergique est le bromure d'uméclidinium. La seule différence entre les deux sont les laboratoires qui les commercialisent.

Pour le moment la première prescription doit être réalisée par un pneumologue. (99)(100)

Tableau 19 : Trithérapies utilisées dans le traitement de la BPCO. D'après la HAS de Trimbow, Trelegy et Elebrato (107) (100))

MOLÉCULES	POSOLOGIES	SPÉCIFICITÉS
Béclométasone dipropionate *Bromure de glycopyrronium* *Formotérol fumarate dihydraté* **TRIMBOW®**	2 inhalations 2 fois par jour maximum	TRIMBOW® 87 µg/5 µg/9 µg solution pour inhalation en flacon pressurisé
Fluticasone furoate *Bromure d'uméclidinium* *Vilantérol trifénatate* **TRELEGY®** **ELEBRATO®**	1 inhalation en une prise par jour à la même heure maximum	ELEBRATO ELLIPTA® 92 µg/55 µg/22 µg poudre pour inhalation en récipient unidose TRELEGY ELLIPTA® 92 µg/55 µg/22 µg poudre pour inhalation en récipient unidose

III.2 L'EFFICACITE DE LA TRITHERAPIE

III.2.1 Etude TRILOGY

La première étude permettant de démontrer l'efficacité d'une trithérapie *versus* une bithérapie est appelé TRILOGY. Celle-ci compare la trithérapie Trimbow® qui est l'association de béclométasone / formotérol / tiotropium *versus* la bithérapie composée de béclométasone / formotérol. (99), (107)

Le but de cette étude est de démontrer la supériorité de la trithérapie comparée à la bithérapie sur la fonction pulmonaire et la dyspnée chez le patient ayant une BPCO sévère à très sévère.

Les patients étaient randomisés pour recevoir aléatoirement soit :

- la triple association dipropionate de béclométasone (DPB) / fumarate de formotérol (FF) / bromure de glycopyrronium (BG) 100 / 6 / 12,5 µg* en aérosol

(forme spray) à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400 / 24 / 50 µg ;

- ou la double association DPB / FF 100/6 µg en aérosol (forme spray), à la posologie de deux inhalations deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 400 / 24 µg.

Au total il y a eu 1 368 patients inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les patients étaient majoritairement des hommes (75,8 %) et avaient un âge moyen de 63,6 ± 8,1 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic de la BPCO était de 7,7 ans. La majorité des patients avait une bronchite chronique seule (48,9 %) ou un emphysème seul (30,5 %) comme phénotype principal de BPCO.

Le nombre moyen d'exacerbations rapportées au cours de la précédente année était de 1,2 ± 0,5 (min. : 1 ; max. : 6) quel que soit le groupe. La proportion de patients ayant eu 2 exacerbations ou plus au cours de la précédente année était de 19,7 %.

Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (53 %) soit des fumeurs actifs (47 %) avec un nombre moyen de paquets par année de 39,5. La durée moyenne du tabagisme était de 38,9 ans.

A l'inclusion dans l'étude, la majorité des patients (72,6 %) recevaient une association LABA / ICS, 14,8 % une association de bronchodilatateurs LABA / LAMA, 11,1 % une monothérapie par LAMA et seulement 1,5 % les patients de chaque groupe recevaient une association ICS / LAMA.

Les critères de jugements principaux de l'étude étaient :

La Variation du VEMS matinal pré-dose à 26 semaines par rapport à l'inclusion : La différence moyenne ajustée entre les deux groupes sur la variation du VEMS matinal pré-dose a été statistiquement significative en faveur des patients du groupe trithérapie comparativement au groupe bithérapie (comme détaillé dans le Tableau 19).

- La Variation du VEMS 2 heures post-dose à 26 semaines par rapport à l'inclusion : La différence moyenne ajustée sur la variation du VEMS 2 heures post-dose à 26 semaines par rapport à l'inclusion a été statistiquement significative et en faveur du groupe trithérapie comparativement au groupe bithérapie (comme détaillé dans le Tableau 19).

La sévérité de la dyspnée évaluée par le score focal TDI (*Transition Dyspnea Index*) à 26 semaines (S26) : la différence moyenne ajustée entre les deux groupes sur le score focal de dyspnée TDI à S26 n'a pas été significative (comme détaillé dans le Tableau 20).

Tableau 20 : Résultats sur les critères principaux de l'étude TRILOGY. « Tableau extrait de la « base de données des produits de santé » (99), (107)

		DPB/FF/BG N=687	DPB/FF N=680
Variation du VEMS matinal pré-dose à S26			
Inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ± ET	686 1,096 ± 0,381	679 1,094 ± 0,393
Variation par rapport à l'inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ajustée [IC_{95}] p	642 0,082 [0,062 ; 0,102] <0,001	616 0,001 [-0,019 ; 0,021] 0,922
DPB/FF/BG *vs.* DPB/FF	Moyenne ajustée [IC_{95}] p	0,081 [0,052 ; 0,109] <0,001	
Variation du VEMS 2 heures post-dose à S26			
Inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ± ET	686 1,096 ± 0,381	679 1,094 ± 0,393
Variation par rapport à l'inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ajustée [IC_{95}] p	631 0,261 [0,240 ; 0,283] < 0,001	609 0,145 [0,123 ; 0,166] < 0,001
DPB/FF/BG *vs.* DPB/FF	Moyenne ajustée [IC_{95}] p	0,117 [0,086 ; 0,147] <0,001	
Variation du score focal TDI à S26			
Score focal BDI à l'inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ± ET	687 5,27 ± 1,81	680 5,45 ± 1,82
Score focal TDI à S26	$N_{évalué}$ Moyenne ajustée [IC_{95}] p	642 1,71 [1,50 ; 1,92] <0,001	619 1,50 [1,29 ; 1,71] <0,001
DPB/FF/BG *vs.* DPB/FF	Différence moyenne ajustée [IC_{95}] p	0,21 [-0,08 ; 0,51] 0,160	

En conclusion cette étude TRILOGY montre l'intérêt de la trithérapie *versus* une bithérapie sur le VEMS matinal pré-dose et le VEMS 2h après la prise de la dose au

bout de 26 semaines. En effet le VEMS matinal pré-dose et le VEMS post-dose sont augmentés avec la trithérapie par rapport à la bithérapie.

III.2.2 L'étude TRINITY

La première étude permettant de démontrer l'efficacité d'une trithérapie : Tribow ® béclométasone / formotérol / tiotropium *versus* un anticholinergique, le trotopium seul, est appelée TRINITY.

Nous allons tout d'abord analyser l'étude TRINITY incluant 2691 patients de stade GOLD D et ayant fait au moins une exacerbation significative.

L'objectif est de comparer la triple thérapie en un seul inhalateur contenant béclométasone / formotérol / glycopyrronium ou deux inhalateurs, un contenant l'association glycopyronium + béclométgasone et l'autre le formotérol *vs* le tiotropium seul. L'objectif principal de l'étude est de vérifier si le taux d'exacerbations modérées ou sévères à 52 semaines est amélioré ou non.

Au total, 2691 patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement. La majorité des patients a terminé l'étude et a réalisé les visites prévues au protocole.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les trois groupes. Les patients étaient majoritairement des hommes (76,4 %) et avaient un âge moyen de 63,2 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic de la BPCO était compris entre 7,8 ± 5,4 et 8,2 ± 6,1 ans. La majorité des patients avait une bronchite chronique seule (50,4 %) ou un emphysème seul (27,2 %) comme phénotype principal de BPCO.

Une majorité de patient avait eu une seule exacerbation au cours de l'année précédente (79,7 %). Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (52 %) soit

des fumeurs actifs (48 %) avec un nombre moyen de paquets par années de 38,2. La durée moyenne du tabagisme était de 37,6 ans.

A l'inclusion dans l'étude, la majorité des patients (73,8 %) recevait une association LABA / ICS, 12,0 % une association de bronchodilatateurs LABA / LAMA, 11,1 % une monothérapie par LAMA et 3,2 % une association ICS / LAMA.

Les trois critères de jugements principaux étudiés sont :

- Le taux d'exacerbation modéré ou sévère au cours des 52 semaines de traitement :

Il y a eu moins d'exacerbations modérées ou sévères dans le groupe trithérapie comparativement au groupe Tiotropium. (Voir le Tableau 21) La supériorité de la trithérapie a été démontrée par rapport au Tiotropium seul, sur ce critère de jugement.

Tableau 21 : Résultats à 26 semaines sur les exacerbations de l'étude Trinity. Tableau extrait de la : « Base de données des produits de santé » (108)

		DPB/FF/BG N=687	DPB/FF N=680
Variation du VEMS matinal pré-dose à S26			
Inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ± ET	686 1,096 ± 0,381	679 1,094 ± 0,393
Variation par rapport à l'inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ajustée [IC_{95}] p	642 0,082 [0,062 ; 0,102] <0,001	616 0,001 [-0,019 ; 0,021] 0,922
DPB/FF/BG *vs.* DPB/FF	Moyenne ajustée [IC_{95}] p	0,081 [0,052 ; 0,109] <0,001	
Variation du VEMS 2 heures post-dose à S26			
Inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ± ET	686 1,096 ± 0,381	679 1,094 ± 0,393
Variation par rapport à l'inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ajustée [IC_{95}] p	631 0,261 [0,240 ; 0,283] < 0,001	609 0,145 [0,123 ; 0,166] < 0,001
DPB/FF/BG *vs.* DPB/FF	Moyenne ajustée [IC_{95}] p	0,117 [0,086 ; 0,147] <0,001	
Variation du score focal TDI à S26			
Score focal BDI à l'inclusion	$N_{évalué}$ Moyenne ± ET	687 5,27 ± 1,81	680 5,45 ± 1,82
Score focal TDI à S26	$N_{évalué}$ Moyenne ajustée [IC_{95}] p	642 1,71 [1,50 ; 1,92] <0,001	619 1,50 [1,29 ; 1,71] <0,001
DPB/FF/BG *vs.* DPB/FF	Différence moyenne ajustée [IC_{95}] p	0,21 [-0,08 ; 0,51] 0,160	

- L'évolution du VEMS matinal pré-dose à 52 semaines par rapport à l'inclusion :

La différence moyenne ajustée entre le groupe trithérapie et le groupe Tiotropium sur la variation du VEMS matinal pré-dose a été significative en faveur du groupe trithérapie. La supériorité de la trithérapie a été démontrée par rapport au Tiotropium seul sur ce critère de jugement.

- Variation du VEMS matinal pré-dose à 52 semaines par rapport à l'inclusion *versus* DPB/FF + Tiotropium (analyse de non-infériorité) :

La différence moyenne ajustée entre la triple thérapie en un seul inhalateur et la triple association libre c'est-à-dire répartie en deux inhalateurs sur la variation du VEMS matinal pré-dose n'était pas significative.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbation dans le groupe trithérapie comparé au groupe LAMA seul (0,46/an *vs* 0,57/an), mais pas de différence entre les deux premiers groupes. Les auteurs concluent au bénéfice clinique de la trithérapie, quelle que soit sa forme d'administration.(108)

III.2.3 Etude IMPACT

L'étude IMPACT a pour but de comparer une trithérapie *versus* une bithérapie associant un corticoïde et un β2-adrénergique ou *versus* une bithérapie associant un anticholinergique à un corticoïde.

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité de la trithérapie comparée à deux bithérapies sur la réduction du taux annuel des exacerbations modérées à sévères chez les patients atteints de BPCO. Pour cela, elle compare la trithérapie (LABA / LAMA / CSI) en un seul inhalateur (respectivement, vilantérol (β2-adrénergique) 25 µg / uméclidinium (anticholinergique) 62,5 µg / fluticasone furoate (corticoïde) 100 µg avec une association LABA / CSI (vilantérol 25 µg / fluticasone furoate 100 µg) et une combinaison LABA / LAMA (vilantérol 25 µg / uméclidinium 62,5 µg).

Au total, 10 355 patients ont été inclus dans la population. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les trois groupes de traitement.

La majorité des patients a terminé l'étude (88 %). Les patients étaient majoritairement des hommes (66 %) et avaient un âge moyen de 65,3 ± 8,3 ans. La proportion de patients ayant eu moins de 2 exacerbations modérées ou 1 sévère au cours de l'année précédente était de 70 %. Tous les patients étaient soit des anciens fumeurs (65 %) soit des fumeurs actifs (35 %) avec un nombre moyen de paquets par année de 46,6. La durée moyenne du tabagisme était de 38,8 ans.

Selon la classification GOLD, 48 % des patients avaient une BPCO sévère.

Le critère principal étudié est la réduction du taux d'exacerbation et les critères secondaires ont permis d'étudier la fonction respiratoire, la qualité de vie, la dyspnée et la mortalité.

A 24 semaines, dans la population étudiée, les différences moyennes ajustées entre les deux groupes ont été statistiquement significatives en faveur des patients du groupe trithérapie. Une amélioration de la fonction respiratoire et une amélioration de la qualité de vie ont été démontrées chez ces patients traités (comme indiqué dans le Tableau 22).

Tableau 22 : Résultats à 24 semaines sur les exacerbations de l'étude Impact. Tableau extrait de la : « Base de données des produits de santé » (100)

Population ITT (S24)		**FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=911)**	**BUD/FOR 400/12 (n=899)**
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS résiduel en mL	N évalué	836	781
	moyenne (SD)	**142** (8,3)	-29 (8,5)
	Différence [IC à 95 %] p	**171 mL** [148 ; 194] <0,001	
Qualité de vie			
Variation du SGRQ en unité	N évalué	846	791
	moyenne (SD)	**-6,6** (0,45)	-4,3 (0,46)
	Différence [IC à 95 %] p	**-2,2** [-3,5 ; -1,0] <0,001	

Résultats concernant les critères de jugement secondaires qui sont le VEMS et la qualité de vie à 52 semaines :

Dans le sous-groupe de patients traités et suivis pendant 52 semaines, la supériorité de la trithérapie comparativement à la bithérapie a été maintenue sur le VEMS mais pas en terme de qualité de vie (comme indiqué dans le Tableau 23).

Tableau 23 : Résultats à 52 semaines sur les exacerbations de l'étude Impact. Tableau extrait de la : « Base de données des produits de santé » (100)

Population EXT (S52)		FF/UMEC/VI 92/55/22 (n=210)	BUD/FOR 400/12 (n=220)
Fonction respiratoire			
Variation du VEMS résiduel en mL	N évalué	183	171
	moyenne (SD)	**126** (17)	-53 (17,2)
	Différence [IC à 95 %] p	**179 mL** [131 ; 226] <0,001	
Qualité de vie			
Variation du SGRQ en unité	N évalué	182	174
	moyenne (SD)	**-4,6** (1,01)	-1,9 (1,03)
	Différence [IC à 95 %] p	**-2,7** [-5,5 ; 0,2] p=0,065, NS	

La trithérapie inhalée associant un corticoïde, un anticholinergique et un β2-adrénergique améliore la fonction respiratoire, les symptômes et l'état de santé en diminuant les exacerbations par rapport au CSI, LAMA et LABA en monothérapie. Les dernières avancées pharmaceutiques ont permis de développer des inhalateurs regroupant les trois classes thérapeutiques permettant une facilité de prise pour le patient mais aussi une meilleure adhésion au traitement. (100)

Les résultats de cette étude montrent que la trithérapie entraîne une diminution significative du taux d'exacerbation modérée ou sévère, améliore la dyspnée, la fonction respiratoire et la qualité de vie alors que l'association fluticasone / vilantérol et la bithérapie bronchodilatatrice uméclidinium / vilantérol chez des patients BPCO symptomatiques ne diminuent pas les exacerbations. De plus, cette trithérapie est bien tolérée.

L'étude IMPACT apporte donc une évidence clinique aux directives du GOLD proposant la trithérapie chez des patients BPCO symptomatiques présentant toujours des exacerbations malgré une bithérapie.

III.2.4 Une étude de comparaison des dispositifs : Étude VAN DER PALEN

Comme nous l'avons vu précédemment, le traitement de la BPCO nécessite souvent l'utilisation de plusieurs types d'inhalateurs, avec des étapes et des manipulations différentes, augmentant ainsi le potentiel d'erreurs critiques (EC). La triple thérapie (CSI / LABA / LAMA) est souvent nécessaire pour contrôler les symptômes chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère à risque d'exacerbations. L'inhalateur à poudre sèche, Ellipta, peut délivrer plusieurs molécules en un seul inhalateur, permettant de réduire les risques d'EC. Les EC ont été évaluées chez des patients BPCO utilisant le dispositif Ellipta par rapport à ceux utilisant l'association de 2 inhalateurs.

L'étude inclut des patients atteints de BPCO (âge moyen 65 ans).
Les patients ont été assignés à l'une des 2 sous-études suivantes : Ellipta comparé à Diskus + Handihaler ou Ellipta comparé à Turbuhaler + Handihaler ; tous les inhalateurs contenaient un placebo pour des soucis d'équité. Les patients étaient déjà utilisateurs d'un dispositif d'inhalation mais ils n'avaient jamais utilisé les inhalateurs qu'on leur a attribué au cours de cette étude. Les patients ont testé chaque inhalateur contenant un placebo après avoir lu la notice. Une personne qualifiée a évalué les erreurs de l'utilisateur en les classant en deux sous-groupes : les erreurs critiques (EC) et les erreurs globales (EG) [toute erreur, y compris critique].
Une EC a été définie comme étant une erreur susceptible d'entraîner une diminution ou une absence de produit délivré aux poumons.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant fait au moins une EC après lecture de la notice, analysé en utilisant une régression logistique exacte stratifiée par participant.

Après avoir lu la notice, moins de patients ont fait des EC avec Ellipta, par comparaison avec Diskus, Handihaler , Turbuhaler ou Handihaler ((74)).

Une plus faible proportion de patients a fait des EG avec Ellipta, comparativement à Diskus, Handihaler, Turbuhaler ou Handihaler (Comme indiqué dans le Tableau 24).

Tableau 24 : Résultats sur les comparaisons de dispositifs de l'étude Van der Palen. Tableau extrait de la : « Base de données des produits de santé » (85)

Table 1

Demographic characteristics of the COPD population

Demographic characteristic	*ELLIPTA vs*					
	Substudy 1 DISKUS (N=171)	*Substudy 2 MDI (N=80)*	*Substudy 3 Turbuhaler (N=100)*	*Substudy 4 Handihaler (N=118)*	*Substudy 5 Breezhaler (N=98)*	*Total (N=567)*
Age (years)						
Mean	67.8	65.6	68.1	67.3	67.2	67.3
(s.d.)	7.4	8.8	8.7	9.0	8.2	8.3
Sex,n (%)						
Male	103 (60)	53 (66)	67 (67)	72 (61)	47 (48)	342 (60)
Body mass index (kg/m^2)						
Mean	28.0	27.3	28.5	27.5	28.4	28.0
(s.d.)	6.4	4.6	5.1	5.5	6.7	5.8
COPD history,n (%)						
<6 months to <10 years	135 (79)	59 (74)	62 (62)	92 (78)	74 (76)	422 (74)
⩾10 to <25 years	29 (17)	18 (22)	32 (32)	23 (19)	21 (21)	123 (22)
⩾25 years	7 (4)	3 (4)	6 (6)	3 (3)	3 (3)	22 (4)

La conclusion de l'étude est que les patients font moins d'erreurs critiques après avoir lu la notice avec le dispositif Ellipta. Cela peut être l'option la plus bénéfique pour l'administration de CSI / LABA / LAMA chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère à risque d'exacerbation, par rapport à l'utilisation de 2 inhalateurs.

CONCLUSION

Aujourd'hui en France, ce sont *a minima* 3,5 millions de personnes qui sont atteints de BPCO. Lourde de conséquence, la BPCO entraîne des séquelles physiologiques, psychologiques et augmente la durée des hospitalisations. Elle peut conduire au décès : près de 16 000 personnes meurent de BPCO chaque année en France.

L'objectif principal de cette thèse était d'identifier les différentes façons de prendre en charge cette pathologie et d'évaluer si la trithérapie est un nouveau moyen de réduire la mortalité liée à cette maladie. L'objectif secondaire était de présenter la BPCO dans sa globalité, de l'épidémiologie à la prise en charge en passant bien évidemment par le dépistage. Ce premier travail révèle l'importance du dépistage précoce pour mettre en place un traitement rapidement et éviter le développement des complications liées à la pathologie.

Aujourd'hui, nous disposons pourtant de tous les savoirs et de toutes les solutions pour combattre cette pathologie. Faute de prise de conscience, le diagnostic reste toujours insuffisant ou trop tardif.

Même si le nombre de personnes atteint de BPCO ne baisse pas depuis 30 ans, les avancées thérapeutiques permettent aux patients d'avoir une nette amélioration de leur qualité de vie.

RÉSUMÉ

Titre : « Prise en charge de la broncho-pneumopathie chronique obstructive grâce à une nouvelle approche thérapeutique : la triple thérapie »

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est un problème majeur de santé publique en terme de morbi-mortalité ainsi qu'en terme de coût pour notre société. Longtemps considérée comme une pathologie respiratoire isolée et sans lien avec des facteurs environnementaux, il est aujourd'hui admis qu'elle coexiste souvent avec d'autres pathologies (maladies cardiovasculaires, anxiété, dépression, ostéoporose, cancers liés au tabac).

L'objectif principal de notre travail est l'étude de la triple thérapie, une nouvelle façon de traiter la BPCO. En effet, celle-ci est l'association d'un corticoïde et de deux bronchodilatateurs alors qu'au préalable chaque classe thérapeutique était utilisée séparément. Par une revue de la littérature scientifique, notre thèse se propose d'explorer et d'analyser les solutions thérapeutiques existantes dans la BPCO pour mettre en exergue l'innovation que peut représenter la triple thérapie. Les données rassemblées dans notre thèse prouvent que l'utilisation de ce nouveau médicament améliore la fonction respiratoire et la qualité de vie. Dans le cadre de cette prise en charge, nous assistons à une augmentation significative du VEMS, des scores de qualité de vie et à une diminution du risque de survenue de complications. Cette nouvelle approche est une avancée importante dans le traitement de la BPCO mais elle est insuffisante à elle seule pour avoir une évolution favorable de la pathologie. Une prise en charge globale du patient est nécessaire à chaque étape du parcours de soins : diagnostic, traitement et suivi. La triple thérapie n'est finalement qu'un progrès du traitement.

Mots clefs : BPCO/ Triple thérapie / corticoïde / bronchodilatateurs

SUMMARY

Title: "Management of chronic obstructive pulmonary disease thanks to a new therapeutic approach: triple therapy"

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health issue in terms of morbidity and mortality as well as in terms of cost to our healthcare system. Today we know that COPD is often related in other pathology Long considered an isolated respiratory pathology unrelated to environmental factors, it is now accepted that it often coexists with other pathologies (cardiovascular illnesses, anxiety, depression, osteoporosis, cancers due to smoking).

The goal of our work is the study of the triple therapy, a new way to treat COPD. Indeed, this is the combination of a corticosteroid and two bronchodilators, whereas beforehand each therapeutic class was used separately. Through a review of the scientific literature, our thesis aims to explore and analyze existing therapeutic solutions in COPD to highlight the innovation that triple therapy can represent. The data gathered in our thesis prove that the use of this new drug improves respiratory function and quality of life. As part of this care, we are witnessing a significant increase in FEV1, quality of life scores and a decrease in the risk of complications. This new approach is an important advance in the treatment of COPD but it is insufficient on its own to have a favorable evolution of the pathology. The approved healthcare path-way is necessary at each stage of the care journey: diagnosis, treatment and follow-up. Triple therapy is eventually just an advancement in treatment.

BIBLIOGRAPHIE

2. Selleron B, Billet D. Parcours de soins BPCO : les guides et outils de la HAS. Kinésithérapie Rev. 1 mars 2013;13(135):16-21.

3. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 1 mars 2013;1(1):43-50.

6. Giraud V, Ameille J, Chinet T. Épidémiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France. Presse Médicale. 1 mars 2008;37(3, Part 1):377-84.

7. Raherison C, Biron E, Nocent-Ejnaini C, Taillé C, Tillie-Leblond I, Prudhomme A. Existe-t-il des spécificités chez les femmes atteintes de BPCO ? Rev Mal Respir. 1 juin 2010;27(6):611-24.

8. Roche N, Perez T, Neukirch F, Carré P, Terrioux P, Pouchain D, et al. Sujets à risque de BPCO en population générale : disproportion entre la fréquence des symptômes, leur perception et la connaissance de la maladie. Rev Mal Respir. 1 mai 2009;26(5):521-9.

9. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1 sept 2010;182(5):693-718.

10. Lamprecht B, Schirnhofer L, Kaiser B, Buist S, Studnicka M. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. Respir Med. déc 2008;102(12):1833-8.

12. Fournier M, Tonnel A-B, Housset B, Huchon G, Godard P, Vervloet D, et al. Impact économique de la BPCO en France : étude SCOPE. Rev Mal Respir. 1 avr 2005;22(2, Part 1):247-55.

13. Raherison P, Burgel P-R. BPCO : situation actuelle et histoire naturelle. Rev Mal Respir. 1 nov 2008;25(9, Supplement 1):6-10.

14. Soumagne T, Caillaud D, Degano B, Dalphin J-C. BPCO professionnelles et BPCO post-tabagique : similarités et différences. Rev Mal Respir. 1 juin 2017;34(6):607-17.

16. Ameille J, Dalphin JC, Descatha A, Pairon JC. La bronchopneumopathie chronique obstructive professionnelle : une maladie méconnue. Rev Mal Respir. 1 sept

2006;23(4, Supplement 1):119-30.
18. Allain Y-M, Roche N, Huchon G. Pollution atmosphérique, facteur de risque des BPCO ? Rev Fr Allergol. 1 janv 2011;51(1):41-55.
21. Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, et al. BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. Rev Mal Respir. 1 déc 2010;27(10):1254-66.
23. Aubier M, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, et al. BPCO et inflammation: mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. Rev Mal Respir. déc 2010;27(10):1254-66.
24. Burgel P-R, Bourdin A, Pilette C, Garcia G, Chanez P, Tillie-Leblond I. Modifications structurales et inflammation dans la BPCO : importance des voies aériennes distales. Rev Mal Respir. juin 2011;28(6):749-60.
28. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. mars 2013;1(1):43-50.
30. Roche N, Devillier P, Aguilaniu B, Escamilla R, Wallaert B, Burgel P-R, et al. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'experts. Comment traiter l'inflammation ? Rev Mal Respir. avr 2011;28(4):427-42.
34. Jouneau S, Brinchault G, Desrues B. Prise en charge des exacerbations : de la ville à l'hôpital. J Eur Urgences Réanimation. avr 2015;27(1):48-56.
35. Couillard A, Veale D, Muir J-F. Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique. Rev Pneumol Clin. 1 juin 2011;67(3):143-53.
36. Brinchault G, Diot P, Dixmier A, Goupil F, Guillais P, Gut-Gobert C, et al. Les comorbidités dans la BPCO. Rev Pneumol Clin. 1 déc 2015;71(6):342-9.
37. Vorilhon P, Deat J, Gérard A, Laine E, Laporte C, Ruivard M, et al. Dépistage de la broncho-pneumopathie chronique obstructive par minispirométrie électronique en médecine générale. Rev Mal Respir. 1 mai 2014;31(5):396-403.
38. Rabinovich RA, MacNee W. Should we treat chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular disease? Expert Rev Respir Med. août 2015;9(4):459-72.
39. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J Suppl. nov 2003;46:64s-75s.
40. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal

subjects and in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. janv 1996;153(1):288-93.

41. Sala E, Roca J, Marrades RM, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Moreno A, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. juin 1999;159(6):1726-34.

42. Snène H, Daghfous H, Ben Saad S, Ben Khalifa M, Tritar F. L'anémie facteur prédictif de sévérité et d'exacerbation de BPCO. Rev Mal Respir. janv 2015;32:A90.

43. Halimi L. La dépression et l'anxiété dans l'asthme et la BPCO – Depression and anxiety symptoms in asthma and COPD. :7.

44. Prevot G, Plat G, Mazieres J. BPCO et cancer bronchique : liens épidémiologiques et biologiques. Rev Mal Respir. avr 2012;29(4):545-56.

45. Eap D, Ghasarossian C, Malmartel A. Développement du score GLORI-COPD : repérer les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive à risque de complications. Rev Mal Respir. avr 2019;36(4):468-76.

46. Degano B, Soumagne T. Explorations cliniques et fonctionnelles dans la BPCO : de la détection au suivi. Presse Médicale. 1 déc 2014;43(12, Part 1):1344-52.

49. Patout M, Zysman M, Raherison Semjen C, Perez T, Cuvelier A, Roche N. Épidémiologie et dépistage de la BPCO en France. Workshop de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Rev Mal Respir. 1 oct 2014;31(8):693-9.

50. Fischberg S, Motamed S, Janssens J-P. Pratique et interprétation de la spirométrie au cabinet du médecin de premier recours. Rev Médicale Suisse. 2009;5(218):1882-9.

54. Zysman M, Chabot F, Devillier P, Housset B, Morelot-Panzini C, Roche N. Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. Rev Mal Respir. 1 déc 2016;33(10):911-36.

56. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 20 août 2016;(8):CD010744.

57. Borgne A, Aubin H-J, Berlin I. Face au tabagisme, un conseil médical minimal systématique peut déjà être efficace. Le praticien dispose ensuite, après une évaluation simple de la dépendance, d'une panoplie thérapeutique dont l'efficacité est désormais démontrée : substituts nicotiniques, bupropion, thérapies comportementales. Son choix, dans tous les cas, implique un soutien à long terme du

patient. Rev Prat. 2004;11.
61. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating Tobacco Use and Dependence: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Tobacco Cessation. Chest. 1 mars 2002;121(3):932-41.
63. Arabyat RM, Raisch DW, Bakhireva L. Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: Implications for pharmacists. Res Soc Adm Pharm. 1 févr 2018;14(2):162-9.
64. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute Respiratory Illness in Patients With COPD and the Effectiveness of Influenza Vaccination: A Randomized Controlled Study. Chest. 1 juin 2004;125(6):2011-20.
66. Rabbat A, Guetta A, Lorut C, Lefebvre A, Roche N, Huchon G. Prise en charge des exacerbations aiguës de BPCO. Rev Mal Respir. oct 2010;27(8):939-53.
79. Patout M, Cuvelier A. Les anticholinergique dans la BPCO et l'asthme. Rev Mal Respir Actual. 1 mai 2015;7(2):187-93.
88. Recommandation pour la Pratique Clinique. Rev Mal Respir. mai 2010;27(5):522-48.
89. Mal H. Place des corticoïdes systémiques dans les exacerbations de BPCO. Rev Mal Respir. avr 2017;34(4):403-7.
96. Devillier P, Jebrak G, Morel H, Chinet T, Didier A, Roche N. Prise en charge thérapeutique de l'atteinte des voies aériennes distales dans la BPCO. Rev Mal Respir. 1 déc 2011;28(10):1340-56.
97. Devillier P, Salvator H, Roche N. Le choix du dispositif d'inhalation (hors nébulisation) : un acte médical. Rev Mal Respir. 1 juin 2015;32(6):599-607.
98. Ferré A, Dres M, Roche N, Antignac M, Becquemin M-H, Trosini V, et al. Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. Aérosolstorming du GAT, Paris 2011. Rev Mal Respir. 1 févr 2012;29(2):191-204.
103. Devillier P, Salvator H, Roche N. Le choix du dispositif d'inhalation (hors nébulisation) : un acte médical. Rev Mal Respir. juin 2015;32(6):599-607.

WEBOGRAPHIE

1. Google Trends [Internet]. Google Trends. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: https://trends.google.fr/trends/explore?q=BPCO&geo=FR

4. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)

5. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842509000321

11. Prise en charge et coûts de la bronchopneumopathie chronique obstructive en France en 2011 - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842514012352

15. Le tabac : première cause de l'apparition de la BPCO [Internet]. BPCO.org : 2017 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.bpco.org/tabagisme-principale-cause/

17. Pollution atmosphérique, facteur de risque des BPCO ? - EM|consulte [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/rmr/article/249495

19. vivo2_02-2007_f_deficit_alpha_1_antitrypsine.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/siold/documents/vivo2_02-2007_f_deficit_alpha_1_antitrypsine.pdf

20. Pathogénie de la bronchopneumopathie chronique obstructive - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498208007148

22. Masson E. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/669430/physiopathologie-de-la-bronchopneumopathie-chroniq

25. Les principaux types d'emphysème - Fondation du Souffle [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/emphyseme-pulmonaire/les-principaux-types-demphyseme/

26. Les principaux types d'emphysème [Internet]. Fondation du Souffle. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://www.lesouffle.org/poumons-sante/maladies-du-poumon/emphyseme-pulmonaire/les-principaux-types-demphyseme/

27. Emphysème pulmonaire, traitement, pronostic, espérance de vie [Internet].

Physiotherapie pour tous. 2017 [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://www.physiotherapiepourtous.com/emphyseme-pulmonaire-traitement-esperance-de-vie/

29. Guerin J-C, Leophonte P, Lebas F-X, Liard F, Terrioux P, Boulanger P. Le stress oxydatif en pathologie broncho-pulmonaire : apport de la N-acétyl-cystéine (NAC). Datarevues0761841700611-C116 [Internet]. 6 juin 2008 [cité 3 nov 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/168187

31. Nuñez A, Barrecheguren M, Rodríguez E, Miravitlles M, Esquinas C. Diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency not just in severe COPD. Pulmonology [Internet]. 18 juin 2018 [cité 10 déc 2018]; Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043718300813

32. De l'inflammation des petites voies aériennes à la dyspnée d'effort dans la bronchopneumopathie chronique obstructive - EM|consulte [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/rmr/article/194975

33. Université de Rennes 1 - Facteurs déclenchant des exacerbations de BPCO [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01560278/

47. Débitmètre de pointe Colson Peak Flow Adultes et Enfants [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://www.medical-hygiene.com/debitmetre-de-pointe-peak-flow-c2x21629114

48. Larroque A. Intérêt de l'utilisation de la spirométrie en médecine générale dans le cadre du dépistage de la broncho pneumopathie chronique obstructive. Etude contrôlée randomisée au sein d'un Centre Médical des Armées [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2012 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734063/document

51. Sujets à risque de BPCO en médecine générale : comment favoriser la réalisation de spirométries et la détection précoce de l'obstruction bronchique ? - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842512001684

52. Totomathon. La spirométrie pour tous (2) : interprétation [Internet]. 2 Garçons, 1 Fille : 3 Sensibilités. 2014 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://2garcons1fille.wordpress.com/2014/02/03/la-spirometrie-pour-tous-2-interpretation/

53. annexe_methode_5a.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_methode_5a.pdf

55. item_205_BPCO_4_septembre.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/07/item_205_BPCO_4_septembre.pdf

58. VIDAL - Sevrage tabagique : ne pas changer de marque de patch nicotinique chez les patients équilibrés - Actualités [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22558/sevrage_tabagique_ne_pas_changer_de_marque_de_patch_nicotinique_chez_les_patients_equilibres/

59. VIDAL - ZYBAN LP 150 mg cp pellic LP - Synthèse [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/zyban_lp-18618.htm

60. VIDAL - CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/champix-77434-pharmacodynamie.htm

62. Netgen. «Fumer futé». Comment aider son patient à se libérer du tabac ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-203/Fumer-fute-.-Comment-aider-son-patient-a-se-liberer-du-tabac

65. guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpco_finale.pdf

67. Masson E. Bronchodilatateurs [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/735534/bronchodilatateurs

68. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action

69. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222793.htm

70. CT-14550_AIROMIR_AUTOHALER-SALBUTAMOL_TEVA_PIS_RI_Avis2_CT14550.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14550_AIROMIR_AUTOHALER-SALBUTAMOL_TEVA_PIS_RI_Avis2_CT14550.pdf

71. VENTILASTIN NOVOLIZER [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2030571/fr/ventilastin-novolizer

72. BRICANYL [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621465/fr/bricanyl
73. SEREVENT - SEREVENT DISKUS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1029066/fr/serevent-serevent-diskus
74. FORADIL [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2724393/fr/foradil
75. FORMOAIR [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2724022/fr/formoair
76. ASMELOR NOVOLIZER [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_810812/fr/asmelor-novolizer
77. ONBREZ BREEZHALER - OSLIF BREEZHALER - HIROBRIZ BREEZHALER [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1019687/fr/onbrez-breezhaler-oslif-breezhaler-hirobriz-breezhaler
78. STRIVERDI RESPIMAT (olodatérol), bronchodilatateur [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2027374/fr/striverdi-respimat-olodaterol-bronchodilatateur
80. ATROVENT [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1250053/fr/atrovent
81. INCRUSE [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2606854/fr/incruse
82. SPIRIVA RESPIMAT [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964756/fr/spiriva-respimat
83. SEEBRI BREEZHALER [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2581326/fr/seebri-breezhaler
84. BRONCHODUAL [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2728047/fr/bronchodual
85. ANORO (bromure d'uméclidinium / vilantérol), anticholinergique / agoniste bêta2-adrénergique de longue durée d'action [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2676741/fr/anoro-bromure-d-umeclidinium-/-vilanterol-anticholinergique-/-agoniste-beta2-adrenergique-de-longue-duree-d-action
86. SPIOLTO RESPIMAT (tiotropium / olodatérol), anticholinergique / agoniste bêta2-adrénergique de longue durée d'action [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité

5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2676778/fr/spiolto-respimat-tiotropium-/-olodaterol-anticholinergique-/-agoniste-beta2-adrenergique-de-longue-duree-d-action

87. ULTIBRO BREEZHALER (indacatérol, glycopyrronium) bronchodilatateur de longue durée d'action [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807276/fr/ultibro-breezhaler-indacaterol-glycopyrronium-bronchodilatateur-de-longue-duree-d-action

90. RELVAR ELLIPTA - REVINTY ELLIPTA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2862997/fr/relvar-ellipta-revinty-ellipta

91. SERETIDE-SERETIDE DISKUS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_460217/fr/seretide-seretide-diskus

92. INNOVAIR [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_614859/fr/innovair

93. SYMBICORT [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1313716/fr/symbicort

94. DUORESP SPIROMAX [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2027368/fr/duoresp-spiromax

95. VIDAL - Théophylline [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/3481/theophylline/

99. TRIMBOW 87 µg/5 µg/9 µg [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2842287/fr/trimbow-87-g/5-g/9-g

100. ELEBRATO ELLIPTA - TRELEGY ELLIPTA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2964753/fr/elebrato-ellipta-trelegy-ellipta

101. GIBITER EASYHALER [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2808578/fr/gibiter-easyhaler

102. ct-3811_asmasal_clickhaler_.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3811_asmasal_clickhaler_.pdf

104. Dispositif d'inhalation dans l'asthme et la BPCO: Comment choisir ? Trucs et astuces - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-591/Dispositif-d-inhalation-dans-l-asthme-

et-la-BPCO-Comment-choisir-Trucs-et-astuces

105. Comment mettre en œuvre la réhabilitation respiratoire pour les patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1744735/fr/comment-mettre-en-oeuvre-la-rehabilitation-respiratoire-pour-les-patients-ayant-une-bronchopneumopathie-chronique-obstructive

106. Mieux comprendre la réhabilitation respiratoire [Internet]. BPCO.org : 2017 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.bpco.org/comprendre-rehabilitation-respiratoire/

107. trimbow_pic_ins_avis3_ct16518.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/trimbow_pic_ins_avis3_ct16518.pdf

108. TRINITY : une trithérapie fixe pour les BPCO à risque d'exacerbations | Univadis [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: https://www.univadis.fr/viewarticle/trinity-une-tritherapie-fixe-pour-les-bpco-a-risque-d-exacerbations-512342