

UNIVERSITE FERHAT ABBES DE SETIF
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE



THESE

DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Diagnostic et prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans la région de Sétif.

Présentée par : Docteur KERIOU FAIZA
Maitre assistante en Pneumo-physiologie

Directeur de thèse

Professeur MOUMENI Abdelhak

Faculté de Médecine de Sétif.

Président

Professeur BERRABAH Yahia

Faculté de Médecine d'Oran.

Membres du jury :

Professeur GHARNAOUT Merzak

Faculté de Médecine d'Alger.

Professeur KHELAFI Rachida

Faculté de Médecine d'Alger.

Professeur GUEMACHE Souad

Faculté de Médecine de Sétif.

Année 2020

DEDICACES

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

Marcel Proust.

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les
personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers
le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude
que je dédie cette thèse...*

Merci ALLAH :

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, le tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serais Inchaallah. Soumission, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A la mémoire de mon très cher papa Mr Ramdane Keriou,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Puisse ton existence pleine de sagesse, d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession.

A la mémoire de ma très chère sœur Leila ,

Tu as été pour moi une sœur et une vraie amie. Merci d'avoir toujours été présente et de m'avoir très souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long parcours.

Tu as toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus joyeux, c'est ce qui faisait de toi une femme unique .Pour tous les moments de folies et de bonheur qu'on a passé ensemble je te dédie ma chère Leiloul ce travail, j'imagine ta joie et le joli sourire se dessinant sur ton visage si tu étais parmi nous.

J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puissent vos âmes reposer en paix, que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A ma très chère maman Mme Malika Bendiab

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman.

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes très chères sœurs Samia et Amel,

Merci pour la joie que vous me procurez mes chères sœurette, merci infiniment pour votre soutien, votre aide et votre générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Vous m'avez toujours soutenu tout au long de mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions- nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.

A mes chers frères Rachid ,Hamza et Malik,

Je vous dédie ce travail avec tout mon respect et ma gratitude. Je prie Dieu de vous protéger et de vous procurer bonheur, réussite et prospérité.

A toi Khaled ,

Tu as été une source continue d'encouragement pendant toutes les phases de réalisation de ce travail et ton soutien a été sans égal. En témoignage de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime.

A mes petits bouts de choux Mehdi ,Chakib, Sirine et Anais

Vous êtes une source de bonheur et de douceur, Je remercie le bon Dieu de votre présence et je le prie de vous protéger, vous m'avez rendu la plus heureuse du monde... Sachez bien que je serais toujours là pour vous et je vous aimerais toujours d'un amour inconditionnel.

A mes nièces et neveux :

Je remercie le bon Dieu de votre présence dans ma vie.

***A mes ami(e)s: Guemache Souad ,Benaissa Sonia ,Krioudj Hadjer
,Gomri Zineddine,Guettaf Lila.***

Merci d'avoir toujours été présents et de m'avoir très souvent aidé, merci encore pour vos encouragements, vos prières et votre amour. Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance, de respect et de gratitude.

A Docteur O.Djimli

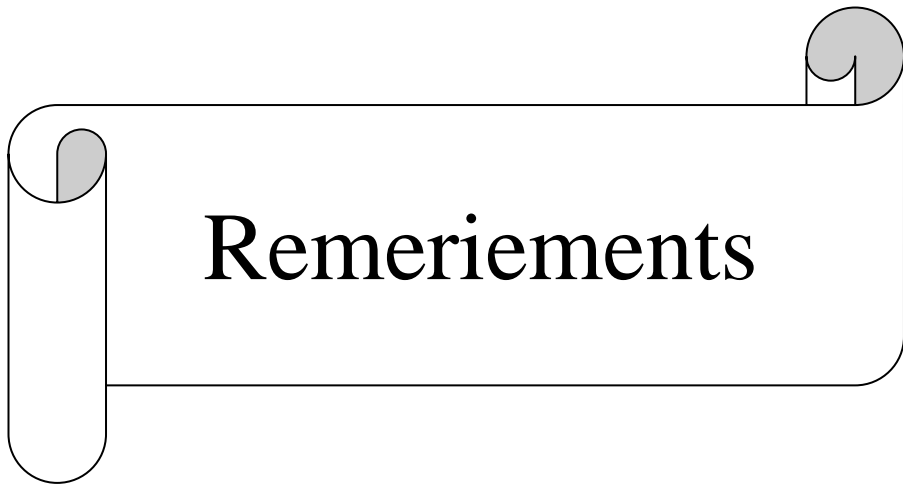
Votre savoir et votre sagesse suscitent toute mon admiration. Veuillez accepter ce travail, en gage de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance. Merci beaucoup pour votre aide qui m'était précieuse.

A mes très chers collègues

Je ne peux vous citer tous et toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous et toutes chères...

Vous étiez toujours là pour me reconforter et me soutenir dans les moments les plus durs. Merci, chers ami(e)s pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble.

A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer.



Remeriments

**A notre maitre et directeur de thèse Monsieur le Professeur
A.Moumeni**

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. Je vous remercie infiniment, cher Maitre pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

**A notre maitre et président de thèse Monsieur le Professeur Y.
Berrabeh**

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Permettez-nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre grand respect. Veuillez accepter, cher Maitre, nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

**A notre maitre et juge de thèse Monsieur le Professeur
M.Gharnaout,**

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse, permettez-nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde reconnaissance et notre grand respect.Veuillez accepter, Professeur, nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse Madame le Professeur R. Khelafi,

Je vous remercie infiniment chère Maitre pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, chère maitre, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

**A notre maitre et juge de thèse Madame le Professeur S.
Guemache,**

Veillez accepter, chère Maitre, nos vifs remerciements, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'assurance de mes sentiments les plus respectueux.

TABLE DES MATIERES :

Introduction	01
problématique.....	02
Première partie : Données générales	05
I- Définition.....	08
II- Epidémiologie.....	10
II-1. Introduction.....	10
II-2. Maladie sous diagnostiquée.....	10
II-3. Prévalence, morbidité, mortalité.....	10
II-3-1. Prévalence dans le monde.....	11
II-3-2. Prévalence en Algérie.....	14
II-3-3. Impact de la BPCO sur la morbidité.....	15
II-3-4. Mortalité attribuable à la BPCO.....	17
III- Facteurs de risque.....	17
III-1. facteurs génétique.....	17
III-2. Age et sexe.....	18
III-3. Croissance et développement pulmonaire.....	18
III-4. L'exposition à des particules.....	20
III-4-1. Le tabac.....	20
III-4-2. Pollution professionnelle.....	22
III-4-3. Pollution intérieure domestique.....	23
III-4-4. Pollution atmosphérique.....	23
III-5. Facteurs socio-économiques.....	24
III-6. Les infections.....	24
III-7. Hyperréactivité bronchique.....	25
III-8. Bronchite chronique.....	25
IV- Physiopathologie.....	26
IV-1. Rappel anatomique et physiologique de l'appareil respiratoire.....	26
IV-2. La physiopathologie.....	32
V- Diagnostic.....	46
V-1. Les symptômes.....	47
V-2. Examen physique.....	50
V-3. Histoire de la maladie.....	50
V-4. Exploration fonctionnelle respiratoire.....	51
V-5. Autres examens complémentaires.....	57
V-6. Diagnostic différentiel.....	59
VI- Classification et évaluation de la sévérité de la BPCO.....	60
VI-1. Classification de la limitation du débit d'air.....	60
VI-2. Analyse des symptômes.....	60

VII- Histoire naturelle de la maladie.....	65
VIII- Maladie systémique et comorbidités.....	66
VIII-1. Les comorbidités.....	66
VIII-2. Evaluer les comorbidités.....	70
VIII-3. Evaluer l'impact des comorbidités.....	71
IX- Gestion de la BPCO stable.....	71
IX-1. Introduction.....	71
IX-2. Identifier les expositions aux facteurs de risque.....	72
IX-3. Traitement de la BPCO stable.....	79
IX-3-1. Traitement pharmacologique.....	79
IX-3-2. Algorithmes du traitement.....	90
IX-3-3. Traitement non pharmacologique.....	94
IX-3-4. Monitoring et suivi.....	103
X- Gestion des exacerbations.....	106
Deuxième partie : Etude de la série.....	111
Chapitre I : Matériel, méthode et moyens.....	111
I- Type d'étude.....	111
II- Objectifs de l'étude.....	111
III- Matériel.....	112
IV- Méthode.....	113
V- Moyens.....	117
Chapitre II : Résultats.....	119
I- Caractéristiques individuelles de la population étudiée.....	119
II- Antécédents et comorbidités.....	130
III- Motif de consultation	132
IV- Prise en charge diagnostique de la BPCO en ambulatoire.....	136
IV -1. Mode de recrutement.....	136
IV -2. Réalisation de la spirométrie.	136
IV -3. Réalisation de l'oxymétrie.....	136
IV -4. Réalisation des autres examens complémentaires.....	136
V- Prise en charge thérapeutique de la BPCO.....	139
VI- Prise en charge hospitalière :	
VI -1. Données cliniques.....	139
VI -2. Imagerie.....	141
VI -3. Exploration fonctionnelle respiratoire.....	144
VI -4. Test de la marche de 6 min.....	146
VI -5. Exploration cardio-vasculaire.....	147
VI -6. Examens biologiques.....	149
VI -7. Les causes d'hospitalisation.....	152
VI -8. Evolution.....	158
VI -9. Classification des maladies BPCO.....	158

VI -10. Durée de l'hospitalisation.....	160
VI -11. Stratégie thérapeutique.....	160
Chapitre III : Analyse et commentaires.....	162
I- Caractéristiques individuelles de la population étudiée.....	162
II- Antécédents et comorbidités.....	173
III- Motif de consultation.....	176
IV- Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la BPCO en ambulatoire.....	179
V- Prise en charge hospitalière.....	185
Troisième partie : Approche préventive.....	209
I- Développer les connaissances épidémiologiques de la BPCO dans notre pays.....	211
II- Prévenir la BPCO dans la population générale.....	212
III- Renforcer la formation et l'information des professionnels de santé.	214
IV- Améliorer l'accès aux soins, le diagnostic précoce et la qualité de la prise en charge des malades.....	216
Conclusion.....	222
Bibliographie.....	225
Annexes : Annexe1 : Fiche standardisée	244
Annexe2 : Test de Fagerstrom.....	256
Annexe3 : Législation algérienne en matière de lutte antitabac, textes réglementaires	257
Annexe4 : Journal officiel (lutte contre le tabagisme)	259

TABLE DES ILLUSTRATIONS:

Liste des figures :

Figure 1 : Etiologies, pathogénie de la BPCO.

Figure 2 : Les 10 principales causes de mortalités dans le monde estimées en 2011.

Figure 3 : Estimation de la prévalence de la BPCO dans 17 pays à partir des résultats de l'étude BOLD et du projet PLATINO.

Figure 4 : les pays participants et le nombre de sujets inclus dans l'étude Breath.

Figure 5 : Impact des facteurs de risque dans la survenue d'une BPCO. Proposition de modèle théorique.

Figure 6 : Progression du VEMS au fil le temps.

Figure 7 : Courbe de Fletcher représentant les facteurs pouvant favoriser le déclin du VEMS.

Figure 8 : Déclin du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) en fonction du statut tabagique.

Figure 9 : Anatomie de l'appareil pulmonaire .

Figure 10 : Anatomie fonctionnelle de l'arbre trachéo-bronchique.

Figure 11 : Partie distale de l'arbre bronchique

Figure 12 : Structure de la paroi d'une bronche

Figure 13 : Structure de la paroi d'une bronchiole

Figure 14 : Les différences de structure de la paroi des bronches, des bronchioles et des alvéoles

Figure 15 : Mécanisme de l'inflammation.

Figure 16 : Les composantes de l'obstruction bronchique

Figure 17 : L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire

Figure 18 : Sites des lésions dominantes dans l'asthme et la BPCO.

Figure 19 : Rôle du stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO

Figure 20 : Mécanisme de corticorésistance dans la BPCO d'après Barnes P.J

Figure 21 : Conséquence mécanique de la distension au cours de la BPCO.

Figure 22 : Diagnostic de la BPCO.

Figure 23 : Un tracé de la spirométrie normale est illustré à la figure 23A. Une spirométrie avec un tracé typique d'un patient souffrant d'une maladie obstructive est montré à la figure 23B.

Figure 24 : Courbe débit/volume d'un sujet normal.

Figure 25 : Courbe débit/volume d'un sujet BPCO.

Figure 26 : Courbes spirométriques volume/temps : réduction de la capacité inspiratoire dans la BPCO.

Figure27 : COPD Assessment Test .

Figure28 : Evaluation ABCD.

Figure29 : Histoire naturelle de la BPCO.

Figure30 : Les aides thérapeutiques au sevrage tabagique.

Figure31 : Mécanisme d'action de la varénicline

Figure32 : Mécanisme d'action du bupropion

Figure33 : Mécanisme d'une cigarette électronique.

Figure34 : Mécanisme bronchodilatateur des agonistes bêta-2-adrenergiques

Figure35 : Structure moléculaire de l'indacatérol, du formotérol et du salmétérol

Figure36 : Récepteurs bêta-2-adrenergiques au sein de la membrane cellulaire

Figure37 : Les sous types de récepteurs muscariniques au niveau des bronches

Figure38 : Inhalateur Respimat® vue d'extérieur

Figure39 : Inhalateur Respimat® vue d'intérieur

Figure40 : Algorithme du traitement pharmacologique 2017

Figure41 : Algorithme du traitement pharmacologique 2019.

Figure42 : Rôle de la réhabilitation dans le cercle vicieux dyspnée/déconditionnement

Figure43: Algorithme pour la prescription de l'oxygène pour les patients atteints de BPCO.

Figure44 : Algorithme des différentes interventions bronchoscopiques et chirurgicales dans la BPCO.

Figure45 : Points clés des traitements non pharmacologiques

Figure46 : Répartition des malades selon l'âge

Figure47 : Répartition des malades selon le sexe

Figure48 : Répartition des malades par sexe selon l'âge

Figure49 : Répartition des malades selon le lieu de résidence.

Figure50 : Répartition des malades selon la profession

Figure51 : Répartition des malades selon le statut tabagique

Figure52 : Répartition des malades selon la dose cumulée du tabagisme

Figure53 : Répartition des malades selon la première consultation

Figure54 : Répartition des malades selon les stades de dyspnée selon l'échelle m MRC

Figure55 : Radiographie thoracique de face et de profil montrant une distension thoracique

Figure56 : Coupes scanographiques d'emphysème pulmonaire

Figure57 : Outil d'évaluation ABCD amélioré (GOLD 2017)

Figure58 : Causes du sous diagnostic de la BPCO

Figure59 : Importance du diagnostic précoce de la BPCO

Figure60 : Arbre décisionnel pour le diagnostic et la prise en charge de la BPCO

Liste des tableaux :

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

Tableau 2 : Résumé des différences histopathologiques majeures dans l'asthme et la BPCO

Tableau 3 : Points clés de diagnostic de la BPCO

Tableau 4 : Autres causes de la toux chronique

Tableau 5 : Critères de qualité d'une spirométrie

Tableau 6 : Rôles de la spirométrie

Tableau 7 : Diagnostic différentiel de la BPCO

Tableau 8 : Classification selon le VEMS.

Tableau 9 : Echelle m MRC

Tableau10 : Buts du traitement de la BPCO stable

Tableau11 : Identification et réduction de l'exposition aux facteurs de risque

Tableau12 : Points clés de l'inhalation

Tableau13 : Points clés de l'utilisation des bronchodilatateurs

Tableau14 : Points clés de l'utilisation des anti-inflammatoires

Tableau15 : Points clés de l'utilisation des autres traitements pharmacologiques

Tableau16 : Les mesures non pharmacologiques pour les groupes de patients A à D.

Tableau17 : Répartition des malades selon l'âge

Tableau18 : Répartition des malades selon le sexe.

Tableau19 : Répartition des malades par sexe selon l'âge

Tableau20 : Répartition des malades selon le lieu de résidence

Tableau21 : Répartition des malades selon la profession

Tableau22 : Répartition des malades selon la couverture sociale

Tableau23 : Répartition des malades selon le nombre d'enfants

Tableau24 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique.

Tableau25 : Répartition des malades selon le statut tabagique

Tableau26 : Répartition selon la dose cumulée du tabagisme (fumeurs actuels et ex-fumeurs).

Tableau27 : Répartition des malades selon l'exposition professionnelle

Tableau28 : Répartition des malades selon l'exposition professionnelle dans la population exposée.

Tableau29 : Répartition des malades selon l'exposition à la pollution

Tableau30 : Nombre d'exacerbations dans l'année écoulée

Tableau31 : Nombre d'hospitalisations dans l'année écoulée

Tableau32 : Répartition des malades selon les ATCDs médicaux

Tableau33 : Répartition selon les ATCDs chirurgicaux

Tableau34 : Répartition des malades selon la 1ère consultation

Tableau35 : Répartition des malades selon Délai S1C1en jours

Tableau36 : Répartition des malades selon le motif de consultation

Tableau37 : Répartition selon les stades de dyspnée selon l'échelle m MRC

Tableau38 : Répartition des malades selon la durée d'évolution

Tableau39 : Répartition des malades selon les examens complémentaires

Tableau40 : Répartition des malades selon la prise en charge thérapeutique par le médecin généraliste.

Tableau41 : Répartition des malades selon le type de médicament prescrits par le pneumologue

Tableau42 : Répartition des malades selon l'IMC

Tableau43 : Répartition des malades selon l'état général

Tableau44 : Répartition des malades selon la température

Tableau45 : Répartition des malades selon le motif de consultation.

Tableau46 : Répartition des malades selon les signes cliniques(1)

Tableau47 : Répartition des malades selon les signes cliniques(2)

Tableau48 : Répartition des malades selon les signes cliniques de comorbidités

Tableau49 : Répartition des malades selon les signes radiologiques(1)

Tableau50 : Répartition des malades selon les signes radiologiques (2)

Tableau51 : Répartition des malades selon les signes scanographiques(1)

Tableau52 : Répartition des malades selon les signes scanographiques(2)

Tableau53 : Répartition des malades selon la spirométrie

Tableau54 : Répartition des malades selon la SaO2

Tableau55 : Répartition des malades selon la PaO2

Tableau56 : Répartition des malades selon la PaCO2

Tableau57 : Répartition des malades selon le PH

Tableau58 : Répartition des malades selon le TM6

Tableau59 : Répartition des malades selon les signes ECG

Tableau60 : Répartition des malades selon l'estimation de la Papm

Tableau61 : Répartition des malades selon la sévérité de la Papm

Tableau62 : Répartition des malades selon les autres données de l'écho-cœur

Tableau63 : Répartition des malades selon le taux de l'Hb

Tableau64 : Répartition des malades selon le taux des GB

Tableau65 : Répartition des malades selon le taux de l'éosinophilie

Tableau66 : Répartition des malades selon le taux de la CRP

Tableau67 : Répartition des malades selon la valeur de la glycémie

Tableau68 : Répartition des malades selon le taux de la cholestérolémie

Tableau69 : Répartition des patients BPCO selon les résultats du bilan biologique

Tableau70 : Répartition des patients BPCO selon les étiologies infectieuses de L'EABPCO

Tableau71 : Répartition des cancers bronchiques selon l'anapath

Tableau72 : Répartition des malades selon le score CAT

Tableau73 : Répartition des malades selon la classification GOLD 2011

Tableau74 : Répartition des malades selon la classification GOLD 2017

Tableau75 : Répartition des malades selon la durée d'hospitalisation

Tableau76 : Age moyen des malades BPCO selon différentes séries

Tableau77 : Prévalence de la BPCO en fonction de l'âge

Tableau78 : Prévalence de la BPCO, études comportant des données pour la France

Tableau79 : Prévalence de la BPCO en fonction du sexe

Tableau80 : Prévalence de la BPCO en fonction du tabagisme

Tableau81 : Prévalence de la BPCO en fonction du tabagisme

Tableau82 : Khi2 Cardiopathies /GOLD3 et 4

Tableau83 : Comparaison des stades de sévérité selon différentes séries

Tableau84 : Khi 2 Eosinophilie/Exacerbations

Tableau85 : Répartition des malades selon la saison d'admission

Tableau86 : Test de khi-deux saison hivernale/exacerbation

Tableau87 : Différents traitements pharmacologiques dans la BPCO

INTRODUCTION

Introduction (1)

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique complexe entraînant des lésions anatomiques et fonctionnelles des poumons. Elle est responsable d'altération de la qualité de vie, d'une mortalité et de coûts de santé importants, caractérisée par une dyspnée d'effort puis de repos pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire chronique (57,59).

Plus de trois millions de personnes sont mortes de BPCO en 2012, soit 6% de l'ensemble des décès mondiaux (265). D'après l'OMS, elle deviendra d'ici 2020 la troisième cause, après les maladies cardiovasculaires et les cancers, de mortalité dans le monde (165). Elle est l'un des principaux problèmes de santé publique et une cause importante de morbidité chronique et de mortalité dans le monde entier (265).

La BPCO est une maladie fréquente mais qui reste encore trop souvent ignorée du grand public, des malades eux-mêmes et des médecins car elle évolue de façon lente et insidieuse. **Un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique efficace de la BPCO restent des enjeux particulièrement actuels**, ils permettraient de réduire le handicap et d'améliorer la qualité de vie du patient (57,59).

Le tabac reste de loin le facteur de risque le plus important, mais il existe d'autres facteurs liés à l'environnement, et certains facteurs liés à l'hôte, qui jouent un rôle important dans l'apparition et l'aggravation de cette maladie (266).

Il n'existe pas de traitement capable de guérir de la BPCO, mais depuis 2001, année des premières recommandations appelées Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), de nouvelles recommandations sur la prévention, le diagnostic et les traitements de la BPCO se succèdent.

En effet c'est en 1998, avec la collaboration du National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), organisme fédéral américain chargé des problèmes de santé respiratoire et l'Organisation Mondiale de la Santé que l'initiative mondiale pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (GOLD) a été mise en œuvre.

Ses objectifs étaient d'accroître la sensibilisation à la prise en charge de la BPCO et d'améliorer la prévention et la gestion de la BPCO grâce à un effort concerté dans le monde entier des personnes impliquées dans tous les aspects de la santé et de la politique de la santé. Un objectif

important était d'encourager et **d'accorder un plus grand intérêt à la recherche concernant cette maladie très répandue.**

En 2001, GOLD a publié son premier rapport, Stratégie mondiale pour le diagnostic, la gestion et la prévention de la BPCO. Ce rapport n'a pas été conçu pour être un manuel complet sur la BPCO, mais plutôt de résumer l'état des lieux. Il a été développé par des personnes ayant une expertise dans la recherche de la BPCO, il était basé sur les concepts les plus validés de la pathogenèse de la BPCO à ce moment-là, ainsi que des données disponibles sur les stratégies de gestion et de prévention les plus appropriés. Il a fourni des informations d'état de pointe de la technologie sur la BPCO pour les pneumologues et d'autres médecins intéressés et a servi de document de base pour la production de diverses communications pour d'autres publics, y compris un résumé, un guide de poche pour les professionnels de la santé.

Immédiatement après la publication du premier rapport GOLD en 2001, le Conseil GOLD d'administration a nommé un comité scientifique, chargé de la tenue des documents GOLD mis à jour par l'examen des recherches publiées, l'évaluation de l'impact de cette recherche sur les recommandations de gestion dans les documents GOLD, et l'affichage des mises à jour annuelles de ces documents sur le site Web GOLD.

En 2006 et à nouveau en 2011, ont été préparées des révisions complètes basées sur la recherche publiée. En janvier 2015, le Comité GOLD a reconnu que de nouvelles informations scientifiques considérables ont été disponibles, en particulier liée à la physiopathologie, le diagnostic, l'évaluation et les approches de la gestion de la BPCO qui justifiaient la préparation d'un rapport révisé de manière significative. Le Comité scientifique GOLD a initié ses travaux pour préparer les versions 2017(Global strategy of diagnosis, management, and prevention of COPD 2017 Report), ayant servi de support à notre travail notamment en ce qui concerne les modalités diagnostiques, de classification et de prise en charge thérapeutique de nos patients BPCO.

La mise à jour actuelle 2019 du rapport GOLD, vise à fournir un examen des données actuelles pour l'évaluation, le diagnostic et le traitement des patients atteints de BPCO afin d'aider les cliniciens à une meilleure gestion de cette pathologie.

Le présent document est subdivisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est réservé à l'état des connaissances en matière de BPCO, nous aborderons une partie théorique qui s'intéressera à l'histoire de cette pathologie avec ses facteurs de risque, sa physiopathologie, son diagnostic et ses comorbidités ainsi que les différents traitements nécessaires pour une prise en charge globale de la BPCO.

- Le deuxième chapitre concerne le travail proprement dit à savoir :
 - La méthodologie : population étudiée, critères de jugement, supports utilisés, recueil et gestion des données, analyse statistique.
 - Les résultats obtenus : description de l'échantillon étudié, analyse des facteurs de risque, une étude détaillée des différentes pratiques médicales suivies pour le diagnostic **en ambulatoire** de cette affection, entre médecins généralistes, pneumologues et autres spécialistes, ainsi que les traitements instaurés. Puis, sera détaillée la prise en charge **hospitalière**, précisant les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives des malades BPCO de notre série, ainsi que les difficultés rencontrées à la prise en charge hospitalière de formes souvent évoluées et compliquées.

- Le troisième chapitre porte sur la discussion des résultats, nos réflexions, nos perspectives...
En soulignant le rôle important de tous les praticiens à tous les niveaux de soins, qu'ils soient primaires, secondaires ou tertiaires, ainsi que la nécessité de la mobilisation de la communauté politique au plus vite pour apporter des réponses efficaces à cette urgence, en vue de mieux prendre en charge ces patients et réduire l'impact de ce **fléau méconnu responsable d'une épidémie silencieuse**.

Problématique (2)

Les manifestations sur ce thème ne cessent de se multiplier depuis plusieurs années. Pourquoi tant d'intérêt pour un sujet qui était déjà abordé il y'a plus d'une trentaine d'années, lorsque FLETCHER et PETO (244) ont produit leur fameuse courbe du déclin du VEMS selon l'âge et le tabagisme ? Très certainement parce que ce travail pionnier a suscité l'initiation de plusieurs grandes études de cohorte, dont les résultats voient maintenant le jour .Pourquoi si longtemps après ? A l'évidence, parce que l'évolution de la BPCO est, par définition, **très lentement progressive**, et que de nombreuses années ont été nécessaires pour **la dévoiler aux patients et à leur médecins**.

Les données épidémiologiques montrent à quel point la BPCO constitue un **fardeau** (burden des anglo-saxons) pour les malades et la collectivité (267,268).

La BPCO : une large population à traiter, un attrait indéniable pour l'industrie pharmaceutique, des patients tous définis par des critères simples issus des recommandations nationales et internationales. Au-delà de ce schéma simpliste persiste **la difficulté, pour les cliniciens ; à définir** et à décerner chez les patients, cette pathologie ! De plus, **la prise en charge de la BPCO a connu des progrès notables** au cours des 20 dernières années avec le développement de nouvelles molécules de l'aide au sevrage tabagique, le développement de plusieurs médicaments ; pourtant cette prise en charge reste **peu satisfaisante et incomplète**, il persiste de nombreux « besoins non satisfaits » chez ces malades avec altération de leur qualité de vie, la survenue fréquente chez certains d'entre eux d'exacerbations, la méconnaissance et la mauvaise gestion des comorbidités, la faible décroissance du tabagisme dans la population saine et malade et surtout la négligence de l'importance de l'observance et de l'éducation des patients BPCO.

Réduire l'impact de la BPCO implique de bien appréhender l'histoire naturelle de la maladie, ses déterminants et les mécanismes en cause.

La publication de recommandations revues par les experts permet **d'actualiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique**, la priorité étant les pathologies fréquentes et graves. On peut espérer du suivi des recommandations, **une harmonisation des pratiques**.

Cependant, **les écarts entre recommandations nationales et internationales et la pratique courante sont importants !** Plusieurs explications ont été proposées : trop faible diffusion,

complexité voire discordance pour une même pathologie, errance diagnostique, négligence à l'égard des symptômes, certains traitements sont contraignants... (63,64,65,66,67,68).

Dans tous les cas, **modifier l'histoire naturelle de la BPCO nécessite avant tout le diagnostic de la maladie, ainsi sa détection précoce apparaît un élément important.** Il devient alors possible de fixer les objectifs et les critères d'évaluation de la prise en charge et de choisir **les traitements les plus adaptés à chaque individu selon ses caractéristiques.**

Première partie
Données générales

I-Définitions (59)

D'après GOLD 2017:

COPD is a common, preventable and treatable disease, characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Caused by significant exposure to noxious particles or gases. Caused by mixture of small airways disease (obstructive bronchiolitis) and parenchymal destruction (alveolar abnormalities, emphysema).

La BPCO est une maladie fréquente, qui peut être prévenue et guérie, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et d'une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et /ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou gaz nocifs.

La limitation chronique du débit d'air caractéristique de la BPCO est causée par un mélange de maladies des petites voies aériennes (par exemple, la bronchiolite obstructive) et la destruction parenchymateuse (emphysème), les contributions relatives varient d'une personne à l'autre (Figure 1). Ces changements ne se produisent pas toujours ensemble, mais évoluent à des rythmes différents au fil du temps. L'inflammation chronique provoque des changements structurels : le rétrécissement des petites voies aériennes et la destruction du parenchyme pulmonaire qui conduit à la perte des jonctions alvéolaires et à la diminution de la rétraction élastique du poumon. À leur tour, ces changements diminuent la capacité des voies respiratoires à rester ouvertes pendant l'expiration. Une obstruction des petites voies respiratoires peut également contribuer à la limitation de l'écoulement d'air et le dysfonctionnement muco-ciliaire est une caractéristique de la maladie.

La limitation du débit aérien est généralement mesurée par la spirométrie qui est le test le plus largement disponible et reproductible de la fonction pulmonaire.

De nombreuses définitions antérieures de la BPCO ont mis l'accent sur les termes « emphysème » et « bronchite chronique », qui ne sont pas inclus dans la définition utilisée dans les rapports GOLD. L'emphysème, ou la destruction des surfaces d'échange de gaz du poumon (alvéoles), est un terme pathologique qui est souvent (mais à tort) utilisé en clinique et ne décrit que l'une des plusieurs anomalies structurelles présentes chez les patients atteints de BPCO. La bronchite chronique, ou la présence de toux et d'expectorations pendant au moins 3 mois pendant deux années consécutives, reste un terme clinique et épidémiologique utile, mais qui est présent chez une minorité de sujets lorsque cette définition est utilisée.

Il est important de reconnaître que les symptômes respiratoires chroniques peuvent précéder le développement de la limitation du débit d'air et peuvent être associés au développement d'événements respiratoires aigus (202). Les symptômes respiratoires chroniques existent également chez les personnes ayant une spirométrie normale (202,203). Et un nombre de fumeurs sans limitation d'écoulement d'air présentent des signes de l'emphysème avec piégeage de l'air (202,203).

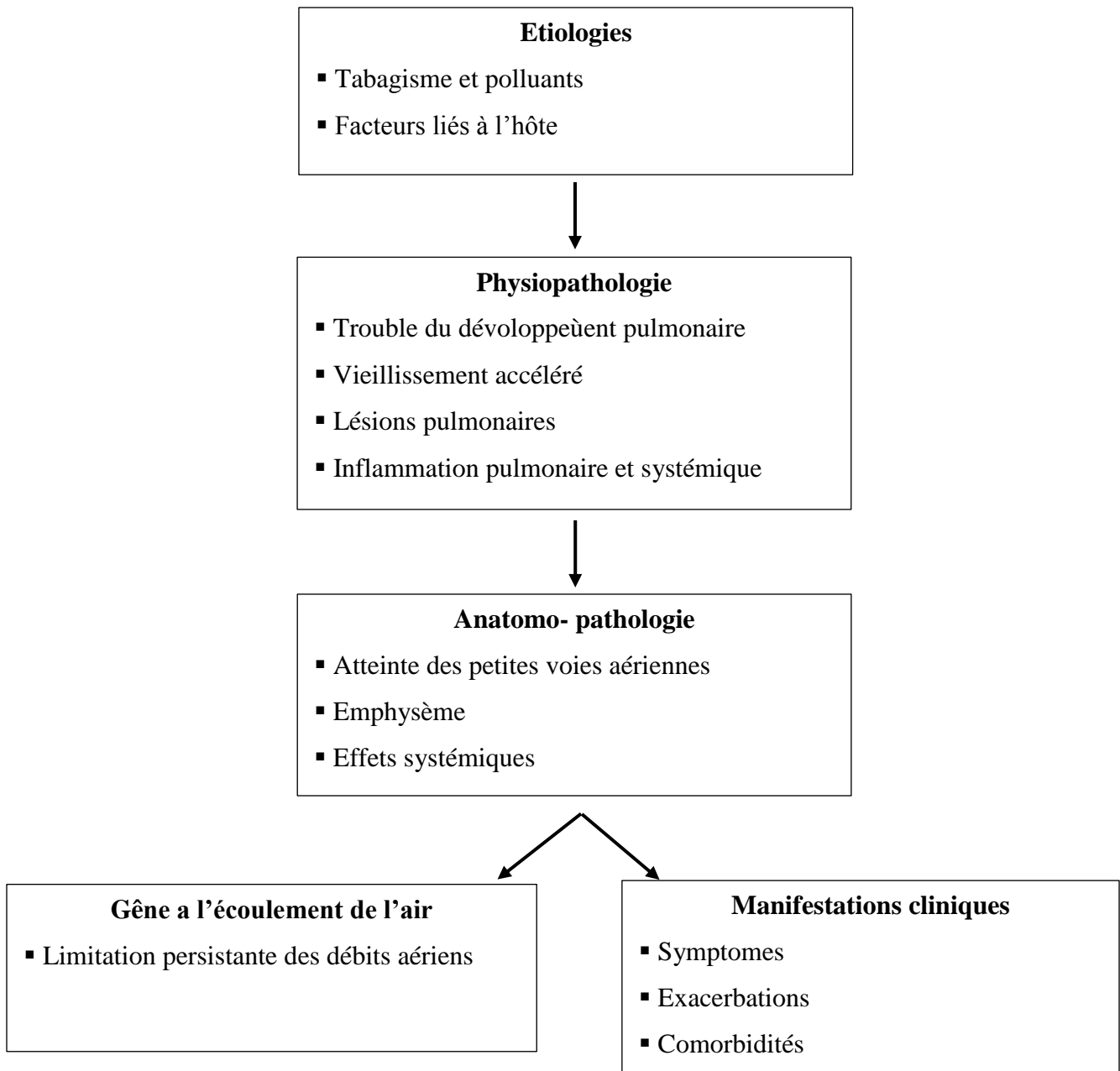


Figure1 : Etiologies, pathogénie de la BPCO (57)

La BPCO est plus qu'une maladie pulmonaire puisqu'elle est associée à un certain nombre de manifestations extra pulmonaires (affections cardio-vasculaires, faiblesse musculaire, ostéoporose, dépression, anémie, syndrome métabolique, cancer du poumon...) dont les effets peuvent contribuer à la gravité de la maladie chez certains patients (57,59 ,171).

II. Epidémiologie:

II.1.Introduction:

La BPCO est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde induisant un véritable fardeau économique et social qui est à la fois important et croissant (265). La prévalence de la BPCO, la morbidité et la mortalité varient selon les pays et entre les différents groupes au sein des pays.

La BPCO est le résultat d'une interaction complexe d'exposition cumulative à long terme des gaz nocifs et de particules, combinée avec une variété de facteurs de l'hôte, y compris la génétique, l'hyperréactivité et une faible croissance des poumons pendant l'enfance (266).

La prévalence et la charge de la BPCO devraient augmenter au cours des prochaines décennies en raison de l'exposition continue aux facteurs de risque de la BPCO et le vieillissement de la population mondiale (1,148,265,151,158,165).

II.2 Maladie sous diagnostiquée:

Il est difficile d'obtenir des données épidémiologiques de la BPCO pour différentes raisons. Premièrement, cela s'explique par la pathologie elle-même très longtemps asymptomatique ou peu symptomatique, entraînant un diagnostic retardé ou une absence de diagnostic. Deuxièmement la banalisation des symptômes de bronchite chronique par les fumeurs freine le dépistage. Et surtout le diagnostic repose sur la spirométrie difficile à mettre en œuvre à large échelle (1,148,265).

II.3 Prévalence, morbidité, mortalité : les chiffres.

Dans le monde, la BPCO est en augmentation depuis 20 ans avec plus de 44 millions de malades soit 4 à 10% de la population adulte (165,151).

D'après l'OMS elle représente la quatrième cause de mortalité dans le monde (figure2) et devrait devenir en 2020 la troisième cause de mortalité après les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires (165).

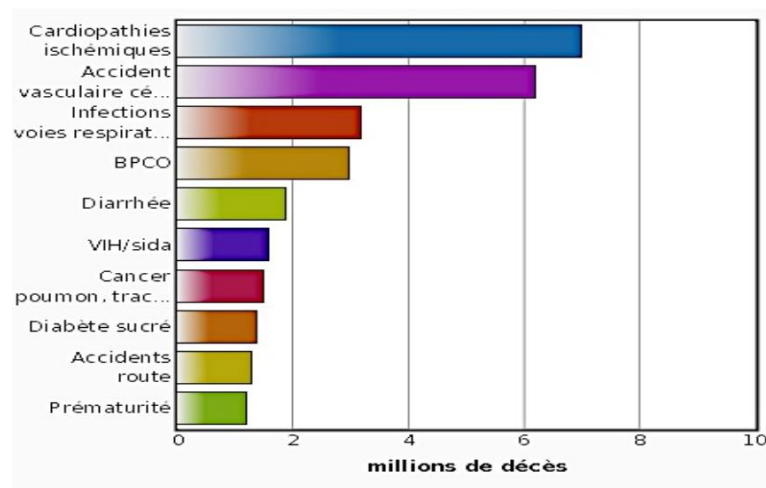


Figure 2. Les 10 principales causes de mortalités dans le monde estimées en 2011 (165).

Les études épidémiologiques concernant la prévalence de la BPCO ont fait l'objet d'une méta-analyse qui regroupe l'ensemble des études publiées (1). La prévalence globale de la BPCO dépend des techniques utilisées pour le diagnostic: dans les études s'intéressant au diagnostic rapporté par le patient ou le médecin, la prévalence globale de la BPCO est de l'ordre de 5 % de la population. Par contre, lorsque la spirométrie est utilisée pour effectuer un dépistage de masse, les études indiquent une prévalence globale d'environ 9 % (1,265,151).

Dans toutes les études, la prévalence de la bronchite chronique (définie par une toux et une expectoration chroniques) est d'environ 6 %. De façon surprenante, une seule étude a évalué la prévalence de l'emphysème sur des critères radiologiques (1) : dans cette étude, la prévalence était extrêmement faible (3,2 % de la population), mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette donnée.

II.3.1. Prévalence de la BPCO dans le monde et ses déterminants:

La prévalence de la BPCO varie de façon importante avec certains critères démographiques. Ainsi, la BPCO est une pathologie fortement associée au vieillissement: la prévalence de la maladie est inférieure à 3 % chez les moins de 40 ans et serait de plus de 14 % chez les patients âgés de plus de 65 ans (1,265,148). Le tabagisme est également étroitement lié à la maladie: la prévalence de la BPCO est estimée à 15 % chez les fumeurs actifs, à 11 % chez les ex-fumeurs et seulement à 4 % chez les non-fumeurs (1,148,265,151,158,165).

La prévalence de la BPCO varie également en fonction de la qualité méthodologique des études: elle est de l'ordre de 7 % dans les études employant une méthodologie satisfaisante et de l'ordre de 10 % dans les études ayant une méthodologie jugée faible (1,265).

Pour sortir de cette incertitude épidémiologique, **l'étude BOLD** a utilisé une méthodologie standardisée rigoureuse (149). Les centres participants ont sélectionné les sujets à partir d'un groupe représentatif de la population générale ; les échantillons étaient d'environ 600 personnes (300 hommes, 300 femmes) dans chaque centre, ce qui correspond à la taille minimale nécessaire pour évaluer une prévalence de façon représentative de la population. Les critères spirométriques retenus pour le diagnostic de la BPCO étaient les critères de l'initiative GOLD (VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70%).

L'étude a porté sur 9 425 sujets dans 12 pays (149). Ces données donnent des informations grossièrement comparables entre les pays sur la prévalence de la BPCO: cette maladie a toutefois une prévalence particulièrement élevée dans certains pays du monde (en Afrique du Sud en particulier). De même, si la prévalence est le plus souvent supérieure chez les hommes que chez les femmes, l'inverse est noté dans certains pays (Etats-Unis, Australie, Autriche) (149).

L'étude PLATINO s'est intéressée à la prévalence de la BPCO dans 5 villes d'Amérique latine situées dans des pays différents (Brésil, Chili, Mexique, Uruguay et Venezuela) (150,202). Environ 1 000 sujets de plus de 40 ans ont été étudiés dans chaque ville à l'aide d'un questionnaire et d'une spirométrie effectués selon les recommandations de l'initiative GOLD. Ces données indiquent que la prévalence de la bronchite chronique était élevée dans cette population (de 20 à 30 % de la population).

La prévalence de la BPCO était de 5 à 11 % pour le stade GOLD I et de 2 à 6 % pour le stade GOLD II. De façon notable, la prévalence des stades sévères était très faible : de 0,5 à 0,9 % pour le stade GOLD III et de moins de 0,3 % pour le stade GOLD IV (150). Ces données confirment les études antérieures qui indiquaient une plus faible prévalence de la BPCO sévère par rapport aux stades plus modérés de la maladie (151,152).

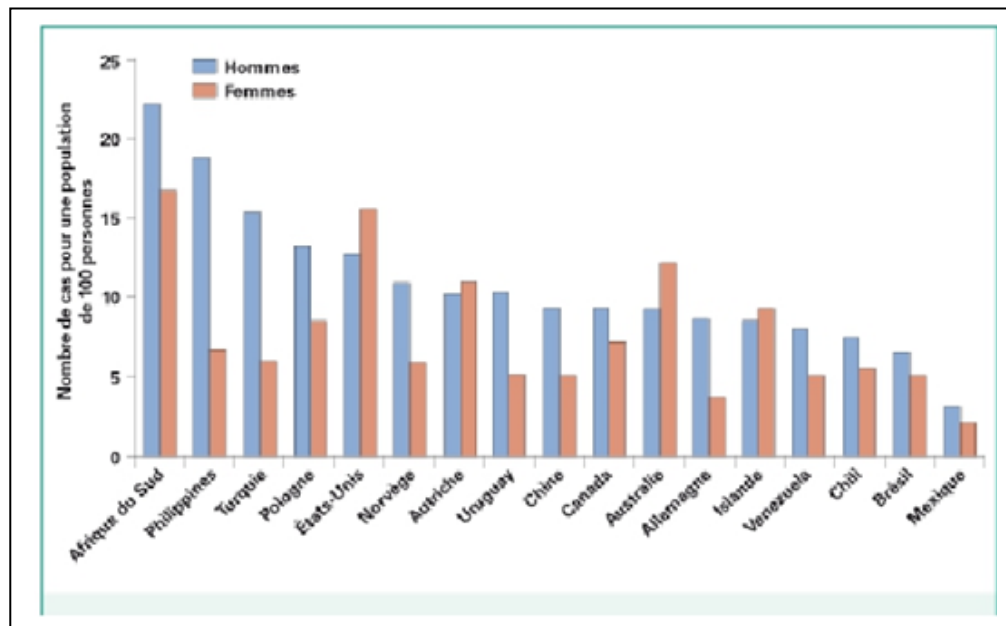


Fig3: Estimation de la prévalence de la BPCO dans 17 pays à partir des résultats de l'étude BOLD (149) et du projet PLATINO (150). Les estimations sont le reflet de la prévalence dans des échantillons de certaines villes d'un pays et ne reflètent pas nécessairement la prévalence exacte dans le pays donné.

L'étude Breath:

L'étude Breath est une étude multicentrique associant 11 pays de la région MENA (Middle East and North Africa) intéressant les pays du moyen orient et ceux de l'Afrique du Nord ainsi que le Pakistan, incluant l'Algérie. L'objectif principal était de déterminer la prévalence de la BPCO, ses facteurs de risque, les caractéristiques de la population BPCO, ainsi que la prise en charge, en se basant sur une méthodologie standardisée (50).

C'est une étude transversale, observationnelle. Le projet comporte six études parallèles, indépendantes. Effectuée en utilisant un protocole identique dans quatre Pays (Égypte, Pakistan, Arabie Saoudite et Turquie) et dans deux autres régions comprenant plus d'un pays, à savoir Afrique du Nord (Algérie, le Maroc et la Tunisie) et la zone Moyen-Orient (la Jordanie, le Liban, la Syrie, et Emirats arabes unies). Dans chacune de ces unités l'étude a été mise en œuvre par organisation de contrat de recherche spécifique (CRO).

L'étude Breath démontre que la prévalence globale de la BPCO dans les onze pays est de 3.6% (50).

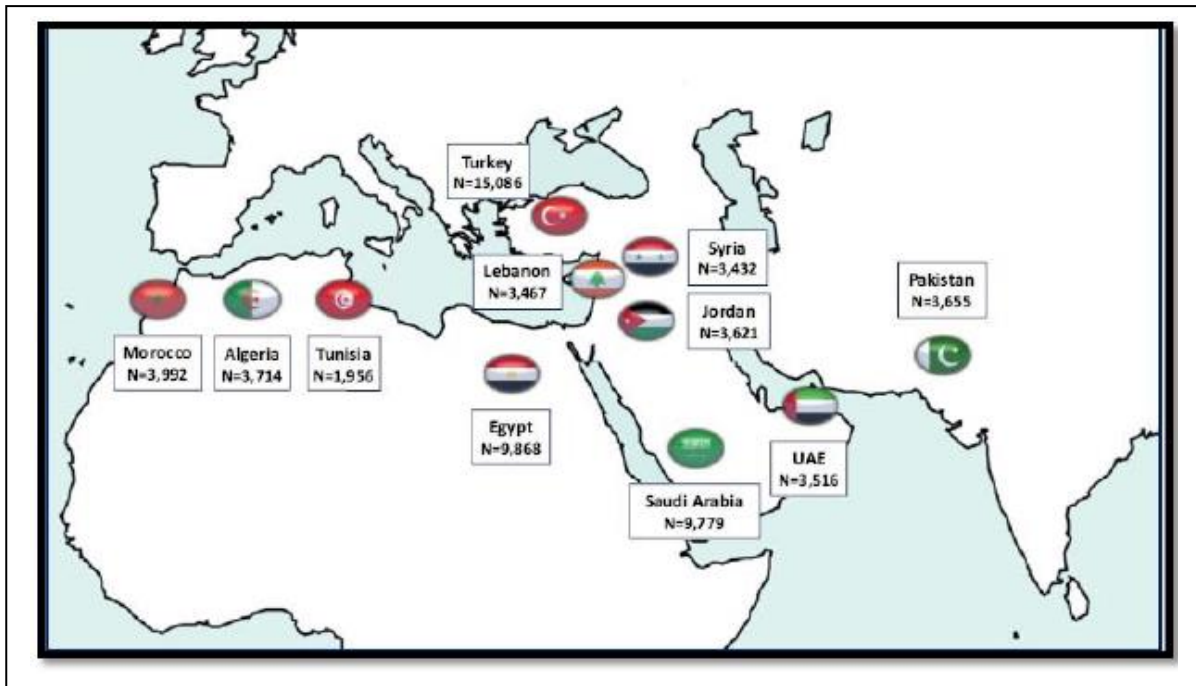


Figure 4: les pays participants et le nombre de sujets inclus dans l'étude Breath (50)

II.3.2. Prévalence de la BPCO en Algérie:

A Alger, une étude par questionnaire et spirométrie sur un échantillon représentatif de la population générale adulte, âgée de plus de 21 ans a été réalisée par Khelafi avec l'aide de l'Office National des Statistiques (ONS) auprès des ménages, tirés selon le mode aléatoire à trois degrés. Mille huit cents personnes (50,4 % hommes et 49,6 % femmes) quel que soit leur statut tabagique ont été interrogées et ont bénéficié d'une spirométrie (4) .

Les résultats étaient les suivants:

- La prévalence de la BPCO est de 4,9% pour l'ensemble de la population, elle est rare avant l'âge de 40ans (0,1 %) et atteint 9,2% chez les plus âgés. Chez ces derniers, la différence en fonction du sexe est significative (16,1 % chez l'homme, 2,5% chez la femme). Le tabagisme majore cette prévalence qui atteint 31,5 % chez les fumeurs, 14,6 % chez les ex-fumeurs et 2,5% chez les non fumeurs. Elle augmente avec l'âge et concerne un homme sur quatre et un fumeur sur deux, âgés de plus de 65 ans. La prévalence des différents stades de sévérité est respectivement de 6%, 27%, 0,3% et 0,2% (4).

Les résultats de l'étude Breath retrouvés en Algérie :

La prévalence du tabagisme est de 25,8%. En Algérie les cigarettes seules représentent 99% du tabagisme et l'association cigarette-chicha n'est retrouvée que dans 1% des cas. Parmi les fumeurs de cigarettes seules, on retrouve 2% de femmes pour 50% d'hommes. 60% des fumeurs de cigarettes ont consommé plus de 10 paquets-années.

La prévalence de la BPCO selon la définition épidémiologique de la BPCO est de 3.6%. La prévalence de la BPCO est de 25% chez les fumeurs, sa prévalence selon le statut tabagique est de 5.1% chez les non fumeurs, 8.1% chez les fumeurs de cigarettes seuls, 9.6% chez les consommateurs de chicha et de cigarettes.

Les symptômes évocateurs de la BPCO chez les fumeurs sont la toux productive seule présente chez 2% des BPCO, 14% présentent une dyspnée seule et 12% présentent toux et dyspnée.

II.3.3. Impact de la BPCO sur la morbidité :

Chez les patients diagnostiqués, la BPCO est une affection handicapante qui s'accompagne d'un retentissement négatif sur la qualité de vie, y compris chez les patients âgés de plus de 40 ans ayant une obstruction légère (151,152,153).

Les facteurs significativement associés à une mauvaise qualité de vie étaient la sévérité de l'atteinte respiratoire estimée par le VEMS, l'utilisation d'une oxygénothérapie, la fréquence des visites aux urgences ainsi que celle des hospitalisations. La BPCO est la deuxième cause d'invalidité aux USA(268), elle constitue un véritable fardeau économique et social à l'échelle mondiale (151,256,158,268).

II.3.3.1 Fardeau économique :

La BPCO est associée à une charge économique importante.

Le retentissement en termes de coûts et de consommation de soins est important: prescriptions médicales, consultations, visites aux urgences et hospitalisations.

En 2001, selon le livre blanc de *l'European Respiratory Society*, le coût annuel de la BPCO a été estimé à 38,7 billions d'euros, avec 73 % des coûts en rapport avec une incapacité au travail, 12% pour les soins ambulatoires, 7,5 % pour les hospitalisations et 7,5% pour les médicaments(1).

En France, l'OLD concerne environ 145000 personnes atteintes de BPCO sévère, en 2012, la BPCO a été responsable de 130000 hospitalisations qui ont représenté un coût de 678 millions d'euro (154,166).

En Europe, le coût annuel par patient varie de 151 euros à 3 912 euros (155). Dans l'Union Européenne, les coûts directs de maladies respiratoires sont estimés à environ 6% du budget total

de santé, avec la BPCO qui représente 56% (38,6 milliards d'euros) du coût des maladies respiratoires (267).

Aux États-Unis les coûts directs de la BPCO sont estimés à 32 milliards \$ et les coûts indirects 20,4 milliard \$ (268).

Les exacerbations comptent la plus grande proportion de la charge de la BPCO totale sur le système de santé. Sans surprise, il existe une relation directe frappante entre la sévérité de la BPCO et le coût des soins (hospitalisations, soins à domicile) (1,154,166,155,267,268).

II.3.3.2 Fardeau social:

Les auteurs de la charge mondiale de la maladie (GBD Growth Burden Disease) constatent que la BPCO est un facteur de plus en plus responsable de l'invalidité et de mortalité dans le monde (267).

En 2005, la BPCO était la huitième principale cause de DALY (Disability Adjusted Life Years) (nombre d'années perdues) à travers le monde, mais en 2013 la BPCO a été classée comme la cinquième cause de DALY (269). Aux États-Unis, la BPCO est la deuxième cause de DALY après les accidents ischémiques (268).

Il faut associer à ces conséquences le poids des comorbidités qui sont fréquemment associées à la BPCO : on estime à environ deux tiers la proportion des patients BPCO ayant une ou deux comorbidités. Les principales comorbidités retrouvées sont : les pathologies cardiovasculaires, le cancer bronchique, les infections pulmonaires, les pathologies thromboemboliques, l'existence d'un asthme associé, une hypertension artérielle, une ostéoporose, des douleurs articulaires, un ulcère gastroduodéal, une dépression et une anxiété (33,34,35,36,37,38,43).

Principales comorbidités associées à la BPCO(1) :

Respiratoires

Asthme, allergie, pneumonie, embolie pulmonaire, cœur pulmonaire chronique, rhinite

Cardiovasculaires

Coronaropathie, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque gauche, tachyarythmie

Tumorales malignes

Cancer bronchopulmonaire

Endocriniennes

Obésité, diabète, dyslipidémie, dénutrition

Gastroentérologiques

Ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien

Ostéoarticulaires

Fractures, ostéoporose

Psychiatriques

Dépression/anxiété.

II.3.4. Mortalité attribuable à la BPCO :

La BPCO cause des millions de décès dans le monde. En 2015, la BPCO a provoqué 3,2 millions de décès dans le monde, constituant ainsi la cinquième cause de mortalité par maladie en 2015 (167). Le nombre de décès par BPCO a augmenté de 11,6% entre 1990 et 2015. Si rien n'est fait, cette tendance va se poursuivre : la BPCO devrait représenter la troisième cause de mortalité par maladie en 2020 (165).

En 2014, la BPCO a causé en France 18000 décès, un chiffre plus que cinq fois supérieur au nombre de morts associés aux accidents de la route (160). Dans les pays en voie de développement, la mortalité augmente également, en rapport avec l'augmentation du tabagisme (1).

La mortalité liée à la BPCO est plus élevée chez les hommes et augmente avec l'âge chez les plus de 45 ans. La mortalité augmente également avec la sévérité de la maladie (1,154,166,155,267,268).

III .Facteur de risque de la BPCO:

Les facteurs de risque sont directement en relation avec l'interaction qui existe entre prédisposition génétique et exposition aux facteurs environnementaux (1,30,31,32,171,172,173).

III.1.Facteurs génétiques :

Le facteur de risque génétique le mieux documenté est le déficit héréditaire grave en alpha-1 antitrypsine (AAT), un inhibiteur majeur des sérines-protéases. Bien que la carence AAT est pertinente, seule une petite partie de la population mondiale illustre l'interaction entre les gènes et les expositions environnementales qui prédisposent à la BPCO (30,31,32,171,172,173).

Des gènes uniques, telle que la matrice-gène codant pour la métalloprotéase 12 (MMP12), ont été liés à une diminution de la fonction pulmonaire. De larges études génomiques ont lié les locus génétiques avec la BPCO, y compris des marqueurs à proximité du récepteur d'acétylcholine nicotinique alpha-protéine (HHIP), et plusieurs autres gènes. Néanmoins, il reste certain que ces gènes sont directement responsables dans la BPCO (30,31,32,171,172,173).

III.2 Age et sexe:

L'âge est souvent répertorié comme un facteur de risque de BPCO. On ne sait pas si le vieillissement seul conduit à la BPCO ou si l'âge reflète la somme des expositions cumulées pendant toute la vie (270). Le vieillissement des voies respiratoires et du parenchyme imitent certains des changements structurels associés à la BPCO (270).

Dans le passé, la plupart des études ont rapporté que la prévalence de la BPCO et sa mortalité sont plus importants chez les hommes que les femmes, mais des données plus récentes des pays développés ont rapporté que la prévalence de la BPCO est maintenant à peu près égale chez les hommes et les femmes, ce qui reflète probablement l'évolution des tendances du tabagisme (271).

Bien que controversées, certaines études ont même suggéré que les femmes sont plus sensibles aux effets de la fumée de tabac que les hommes (272,273), entraînant une maladie plus grave pour une quantité équivalente de cigarettes consommées.

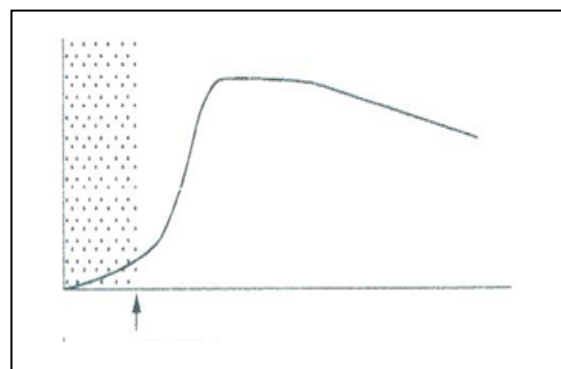
III.3 La croissance et le développement pulmonaire :

La fonction respiratoire évolue en plusieurs phases principales, une phase de développement qui se déroule in utéro, une phase de croissance pulmonaire qui continue jusqu'à l'adulte jeune (20 ans), une phase de maturation entre 20 et 30 ans et une phase de déclin physiologique, qui commencerait après 40 ans. Il faudrait également prendre en compte la possibilité de risques cumulés, en raison de la présence simultanée ou non de différents facteurs de risque chez un même individu (1,171,274).

Facteurs de risque

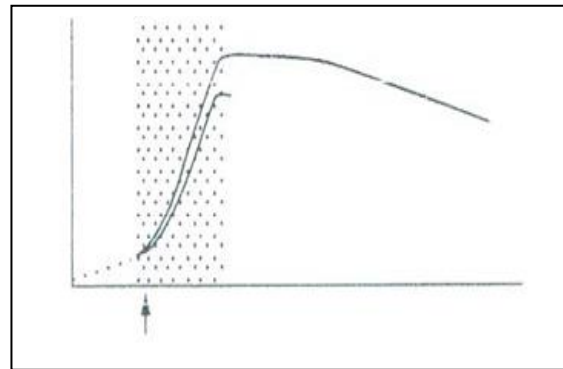
Tabagisme in utéro
Prédisposition génétique
Nutrition
Sexe
Facteurs socioéconomiques

In utéro

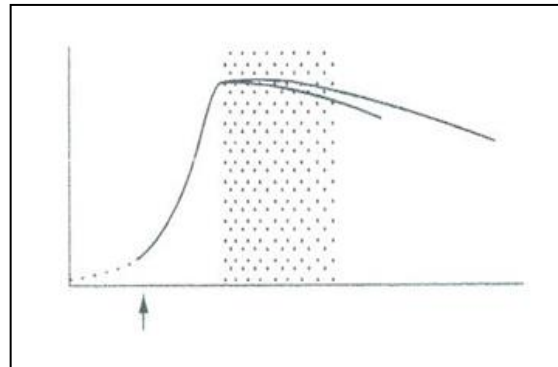


Facteurs de risque

Tabagisme passif
 Tabagisme actif
 Prédisposition génétique
 Nutrition
 Facteurs socioéconomiques
 Hyperréactivité bronchique

0-20ans**Facteurs de risque**

Tabagisme actif
 Tabagisme passif
 Prédisposition génétique
 Exposition professionnelle
 Nutrition
 Facteurs socioéconomiques
 Hyperréactivité bronchique

20-40 ans**Facteurs de risque**

Tabagisme actif
 Tabagisme passif
 Prédisposition génétique
 Exposition professionnelle
 Nutrition
 Facteurs socioéconomiques
 Hyperréactivité bronchique

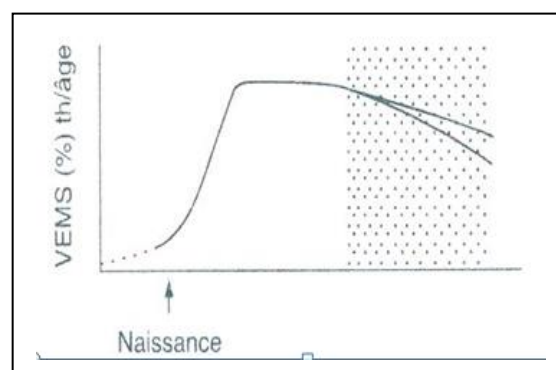
>40 ans

Figure5: Impact des facteurs de risque dans la survenue d'une BPCO.

Proposition de modèle théorique (274).

Les processus qui se produisent pendant la gestation, la naissance et l'exposition durant l'enfance et l'adolescence influent sur la croissance pulmonaire (274). Tout facteur qui affecte la croissance du poumon pendant la gestation et de l'enfance a le potentiel d'augmenter le risque d'un individu de développer la BPCO. Par exemple, une grande étude et méta-analyse a confirmé une association positive entre VEMS et poids de naissance à l'âge adulte (275) et plusieurs études ont montré un effet néfaste des infections pulmonaires de la petite enfance.

Les facteurs du début de la vie, sont des facteurs qui semblent être aussi importants que le tabagisme lourd dans la prédiction de la fonction pulmonaire à l'âge adulte (275). Une autre étude récente a évalué trois différentes cohortes longitudinales et a révélé qu'environ 50% des patients ont développé une BPCO en raison du déclin accéléré du VEMS à travers le temps, alors que l'autre 50% ont développé la BPCO en raison d'une croissance et d'un développement pulmonaire anormale (figure 6). (274,275).

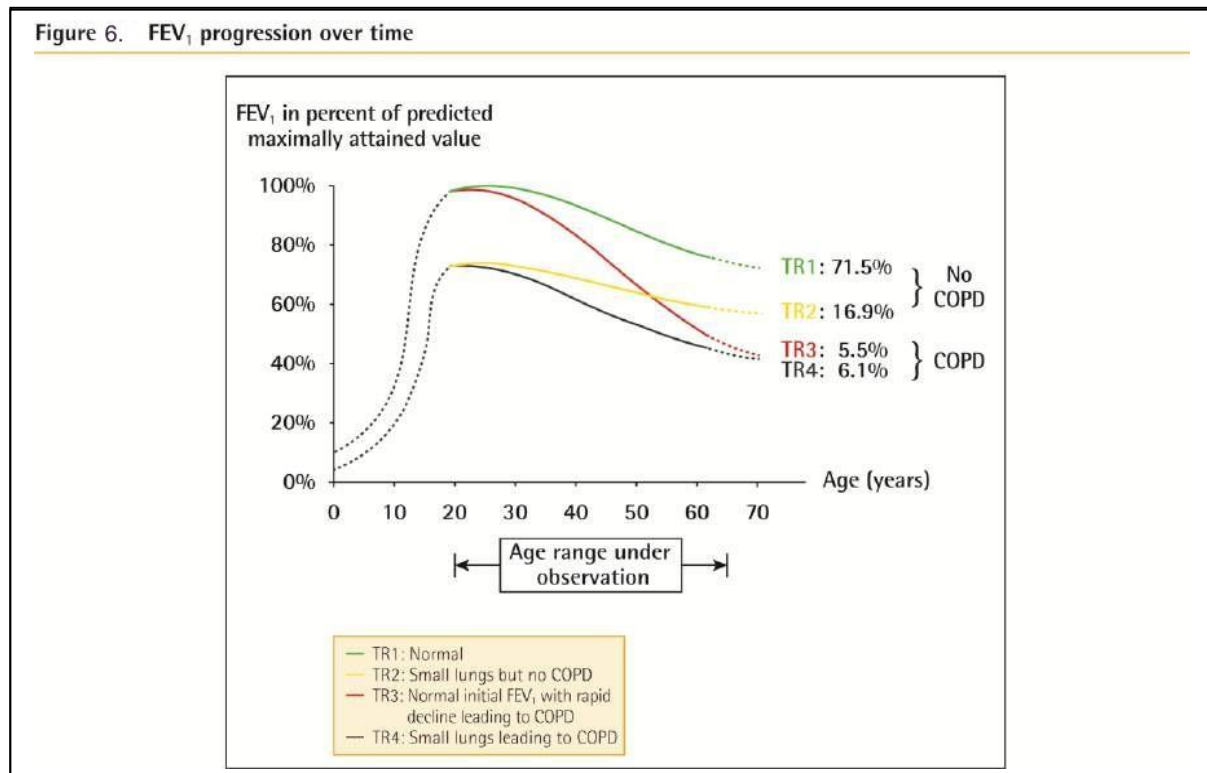


Figure 6: Progression du VEMS au fil le temps: C'est un schéma simplifié du VEMS. En réalité, il nous démontre l'hétérogénéité du déclin du VEMS par l'interaction complexe des gènes avec des expositions environnementales et autres facteurs de risque [NEJM 2015; 373: 111-22].

III.4 L'exposition à des particules

III.4.1 Le tabac :

Environ 80% des BPCO sont d'origine tabagique, mais seulement 15% à 20% des fumeurs développent une BPCO. Ces données indiquent que des facteurs non tabagiques, endogènes et environnementaux (fig7) jouent un rôle déterminant dans le développement de la BPCO (1,30,31,32,171,172,173).

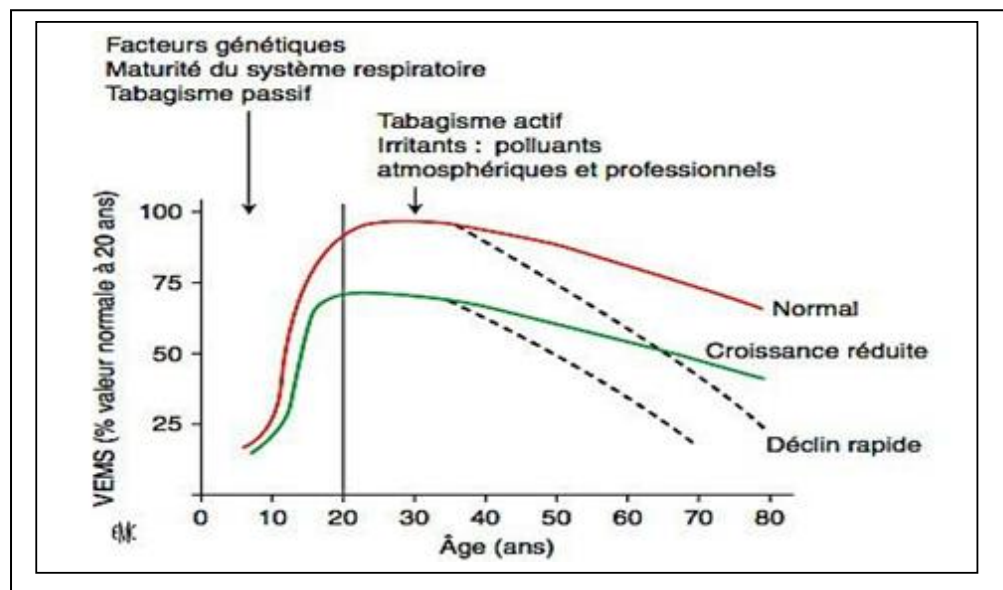


Figure 7: Courbe de Fletcher représentant les facteurs pouvant favoriser le déclin du VEMS (244)

Partout dans le monde, le tabagisme est le facteur de risque le plus fréquemment rencontré pour la BPCO. Les fumeurs de cigarettes ont une prévalence plus élevée des symptômes respiratoires et des anomalies de la fonction pulmonaire, un plus grand taux annuel de déclin du VEMS et un plus grand taux de mortalité par BPCO que les non-fumeurs (276) (fig8). D'autres types de tabac (par exemple, cigare, pipe) (277) et la marijuana (278) sont également des facteurs de risque de la BPCO.

L'exposition passive à la fumée de cigarette, aussi connu comme la fumée de tabac ambiante (FTA), peut également contribuer à des symptômes respiratoires et à la BPCO (279) en augmentant la charge totale des particules inhalées et gaz du poumon.

Fumer pendant la grossesse peut présenter un risque pour le fœtus, en affectant la croissance et le développement in utero (280)

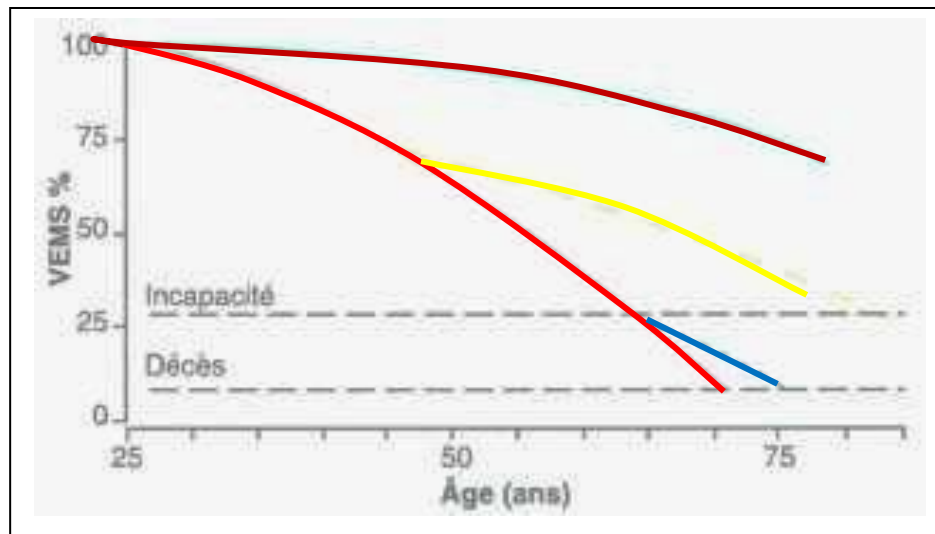


Figure 8. Déclin du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) en fonction du statut tabagique(276).

Âge (ans)

- Non fumeur ou non sensible à la fumée
- Fumeur régulier et sensible à la fumée
- Sevrage à 45 ans
- Sevrage à 65 ans

III.4.2.Pollution professionnelle :

Le risque attribuable lié à l'exposition professionnelle dans la BPCO a été estimé à 19 % chez les non fumeurs à 31% chez les fumeurs. Chez les non fumeurs, les expositions principales se retrouvent en milieu agricole, où les sujets sont exposés de manière importante à des particules organiques (poussières végétales, toxines bactériennes ou fongiques) ; en milieu textile, où les sujets sont exposés de manière importante à des poussières textiles végétales (par exemple poussière de coton) ; et en milieu industriel (mines, fonderie- sidérurgie, industrie de bois, bâtiment) (1,9,14,15,16,17,18,).

D'après l'American Thoracic Society (ATS), « l'exposition professionnelle représenterait 10 à 20% des symptômes ou anomalies fonctionnelles compatibles avec une BPCO »

(171).L'exposition prolongée et intense professionnelle peut provoquer la BPCO et ce indépendamment du tabagisme actif. Mais il existe « une synergie de toxicité entre l'exposition à des polluants en milieu professionnel et le tabagisme » (171,14,15,16,17,18).

Le risque de BPCO par des expositions professionnelles dans les zones moins réglementées du monde est susceptible d'être beaucoup plus élevé que dans des études en Europe et en Amérique du Nord (1,171,17,18).

III.4 .3.Pollution intérieure domestique :

L'exposition à la pollution intérieure, en particulier dans les pays en voie de développement, constitue un risque important de BPCO (risque attribuable de 35 %), dû à l'exposition à des fumées lors de la cuisson ou du mode de chauffage dans des logements mal ventilés, en particulier chez les femmes. En Chine, la prévalence de la BPCO chez les femmes non fumeuses serait trois fois plus élevée en milieu rural, comparativement aux femmes vivant en milieu urbain et non exposées (20,281).Près de trois milliards de personnes dans le monde utilisent la biomasse et le charbon comme source principale d'énergie pour la cuisson, le chauffage et d'autres besoins des ménages, donc la population à risque est très grande dans le monde entier (282).

III.4.4.Pollution atmosphérique:

Les hauts niveaux de pollution de l'air urbain sont nocifs pour les personnes souffrant d'une maladie cardiaque ou pulmonaire existante. Le rôle de la pollution de l'air extérieur comme facteur de risque de BPCO est peu clair, mais son rôle semble être relativement faible chez les adultes par rapport au rôle du tabagisme (283).Cependant, il est prouvé que la pollution atmosphérique a un impact significatif sur la maturation des poumons. Par exemple, l'étude de la santé des enfants a constaté que les enfants des communautés des plus hauts niveaux de dioxyde d'azote (NO₂) et de particules <2,5 um de diamètre aérodynamique (P_{2,5}) étaient à peu près 5 fois plus susceptibles d'avoir une fonction pulmonaire réduite (définie comme VEMS<80% de la valeur prédite) par rapport aux enfants des communautés avec les plus bas niveaux de NO₂ et de P_{2,5} (284,285).Très important, la réduction du NO ambiant et des niveaux de PM 2.5 atténue considérablement le risque de subir un retard de croissance pulmonaire.

Les effets à court terme de la pollution atmosphérique joueraient un rôle dans l'aggravation de la maladie. Plusieurs études ont démontré que les admissions pour exacerbations de BPCO augmentaient les jours de pics de pollution (20 ,21).

III.4.5 Facteurs socioéconomiques :

Les sujets vivant dans des conditions socio-économiques défavorisées sont plus à risque de développer une BPCO après prise en compte du tabagisme. Cependant, ce critère regroupe probablement différents facteurs de risque tels que l'alimentation, le risque d'infections et l'exposition professionnelle. Ces facteurs existant depuis l'enfance pourraient avoir une incidence sur la fonction respiratoire à l'âge adulte. Il existe des preuves solides que le risque de développer une BPCO est inversement proportionnel au niveau socio-économique, la précarité et la mal nutrition aggravent le risque de BPCO (1,5,171,173).

III.4.6. Infections :

Les infections semblent jouer un rôle important dans la survenue de la BPCO en fonction de l'âge de la vie. Durant l'enfance, l'exposition aux infections pourrait altérer la fonction, respiratoire de l'enfant (274).

À l'âge adulte, la survenue répétée d'exacerbations d'origine virale ou bactérienne pourrait également contribuer à l'aggravation du déclin de la fonction respiratoire (27). A l'instar de l'ulcère gastroduodéal et de la colonisation par *l'Helicobacter pylori*, certains auteurs ont suggéré que la genèse de la BPCO était favorisée par une infection latente à adénovirus (274,275).

Par sa liaison à l'ADN, la protéine adénovirale E1A favorise le recrutement de nombreux facteurs de transcription, ce qui provoque l'activation de gènes pro-inflammatoires. En outre, la concentration de la protéine E1A dans le tissu pulmonaire est plus importante pour des sujets fumeurs affectés de BPCO par rapport à des sujets fumeurs qui n'ont pas développé la maladie (23,24,25,26).

Donc les infections jouent un rôle dans les exacerbations de BPCO, mais leur effet sur le développement de la maladie est moins clair. Il est prouvé que l'infection VIH accélère l'apparition de l'emphysème et la BPCO liée au tabagisme (291); la tuberculose a également été identifiée comme un facteur de risque de BPCO (292). En outre, la tuberculose est à la fois un diagnostic différentiel de la BPCO et une comorbidité potentielle (294).

III.4.7.Hyperréactivité bronchique :

Une hyperréactivité bronchique non spécifique est présente chez deux tiers des patients BPCO environ.

La présence et la sévérité de cette hyperréactivité sont associées à un déclin plus rapide du VEMS, particulièrement chez les sujets qui continuent à fumer (171).

L'asthme peut être un facteur de risque pour le développement de la limitation du débit d'air chronique et la BPCO. Dans un rapport d'une cohorte longitudinale de Tucson, étude épidémiologique de la maladie obstructives des voies respiratoires, les adultes asthmatiques se sont avérés avoir un risque plus élevé de 12 fois à l'acquisition de la BPCO au fil du temps par rapport à ceux sans asthme, après ajustement pour le tabagisme (287).

Une autre étude longitudinale de personnes souffrant d'asthme a révélé que près de 20% des sujets ont développé la limitation du débit d'air irréversible avec réduction du coefficient de transfert (288).

Une troisième étude longitudinale a observé que l'asthme auto-déclarée est associée à une perte excessive de VEMS dans la population générale (289).

Une étude sur la tendance à la baisse de la croissance pulmonaire chez les enfants souffrant d'asthme a révélé que 11% ont atteint la déficience de la fonction pulmonaire conforme à la classification spirométrique de la BPCO à l'âge adulte précoce (293).

III.4.8.Bronchite chronique:

Dans l'étude réalisée par Gershon et ses collègues, la bronchite chronique n'a pas été associée à une diminution accélérée de la fonction pulmonaire (286). Cependant, des études ultérieures ont observé une association entre hypersécrétion de mucus et l'augmentation du déclin du VEMS (290) et chez les jeunes adultes qui fument, la présence de la bronchite chronique a été associée à un risque accru de développer la BPCO (290).

IV. Physiopathologie :

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

IV.1.1 Les voies aériennes (figure 9)

L'appareil respiratoire est divisé en :

- Voies aériennes supérieures avec le nez, le pharynx et le larynx
- Voies aériennes inférieures avec :

□ □ □ Les voies aériennes extra-pulmonaires avec la trachée et les bronches principales.

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

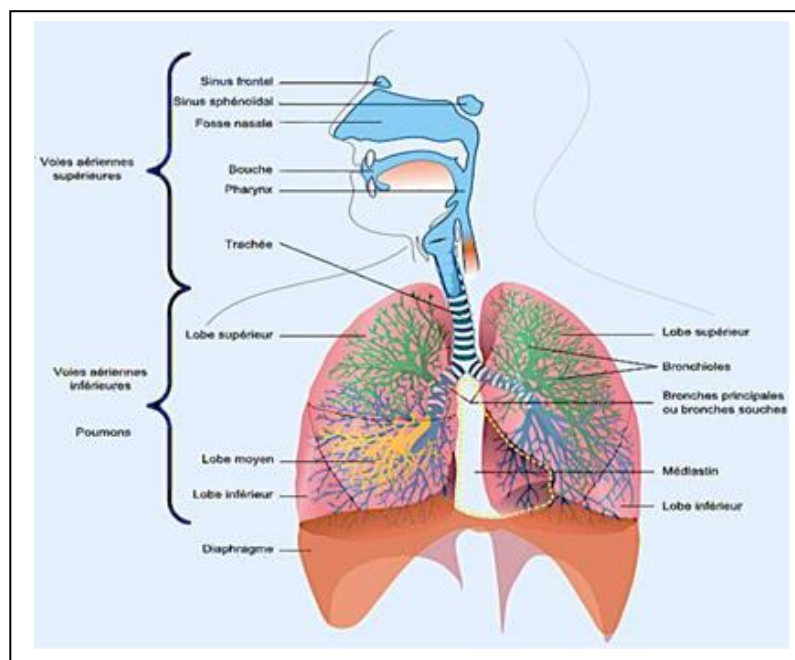


Figure 9. Anatomie de l'appareil pulmonaire (175)

IV.1.2 Les poumons

Toute la structure interne du poumon (lobes ,lobules ,segments) est en étroite relation avec les subdivisions bronchiques (174).

IV.1.3 L'arbre bronchique (figure 10)

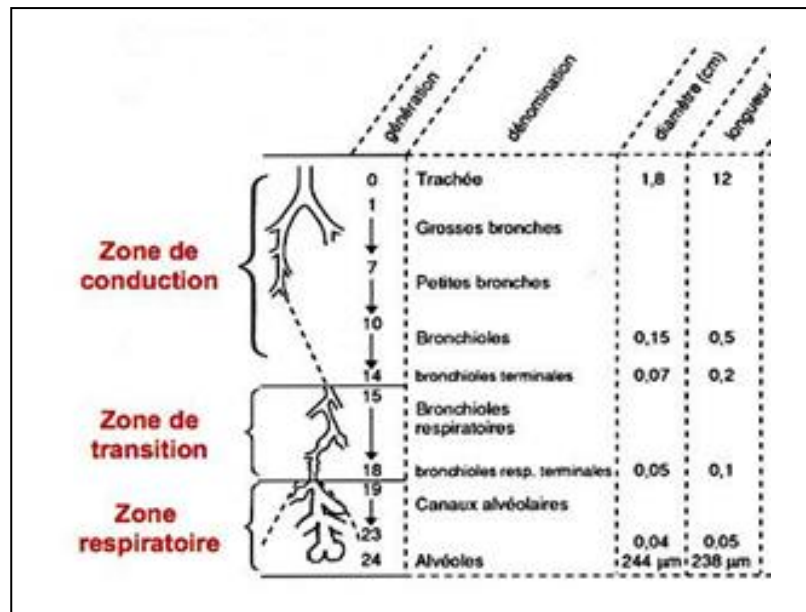


Figure 10. Anatomie fonctionnelle de l'arbre trachéo-bronchique (174)

D'un point de vue physiologique on peut le diviser en 3 zones : (174, 175, 176)

Zone de conduction :

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

- Les deux bronches principales.
- Les cinq bronches lobaires dont chacune est en relation avec un lobe pulmonaire.
- Les vingt bronches segmentaires dont chacune pénètre dans un segment pulmonaire.
- Les bronchioles lobulaires dont chacune pénètre dans un lobule pulmonaire.
- Et les bronchioles terminales au sein du lobule pulmonaire.

Zone de transition : (figure 11)

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

Zone respiratoire : (figure 11)

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

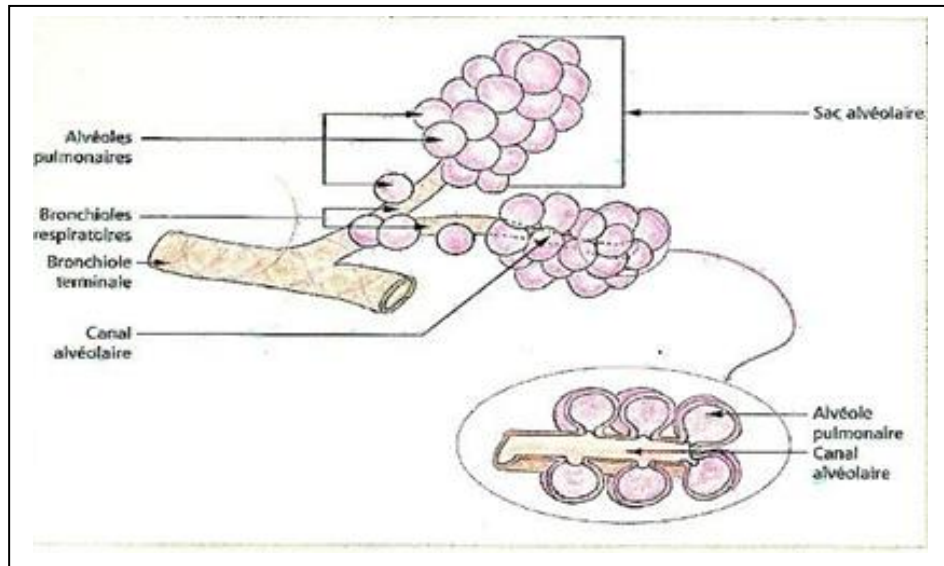


Figure 11. Partie distale de l'arbre bronchique (174)

IV.1.3.1 Structure des parois (figure 12)**IV.1.3.1.1 Les bronches et les bronchioles** (175, 176, 177)

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

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

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

- **Les cellules ciliées** qui jouent un rôle important dans l'épuration pulmonaire en assurant la clairance muco-ciliaire. Ce sont les cellules les plus nombreuses de l'épithélium des bronches et des bronchioles.

- **Les cellules caliciformes** qui participent à la formation du mucus (10%). Leur nombre diminue parallèlement au calibre des bronches. Elles ne sont plus présentes dans les bronchioles.

- **Les cellules basales** sont situées dans la partie profonde de l'épithélium et sont importantes dans le renouvellement cellulaire de l'épithélium.

- **Les cellules neuroendocrines** sont rares mais elles sembleraient intervenir dans la réponse inflammatoire.

- **Les cellules de Clara** localisées uniquement au niveau des bronchioles et notamment des bronchioles respiratoires. Ce sont des cellules de transition entre les cellules des voies de conduction et celles de la zone d'échange. Elles ont pour fonction le renouvellement des cellules bronchiolaires et alvéolaires et la sécrétion de protéines du surfactant alvéolaire.

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

Au niveau des bronches intra-pulmonaires (figure12), la couche cartilagineuse est fragmentée en différentes plaques irrégulières contrairement à la trachée où elle est formée d'un empilement d'anneaux. Elle assure la rigidité de l'arbre bronchique. Les fibres musculaires se détachent progressivement de la structure cartilagineuse

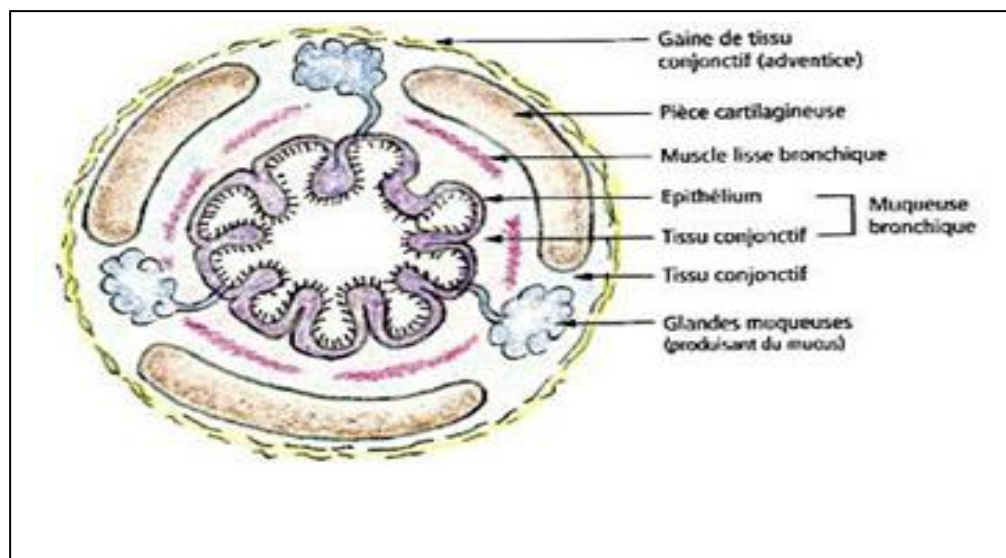


Figure 12. Structure de la paroi d'une bronche (174)

Au niveau des bronchioles (figure 13), les éléments cartilagineux disparaissent ainsi que les glandes et les fibres musculaires forment de véritables anneaux concentriques capables de régler le calibre des conduits. Ce phénomène de bronchomotricité est dépendant du système nerveux végétatif. L'innervation sympathique est plus faible que l'innervation parasympathique.

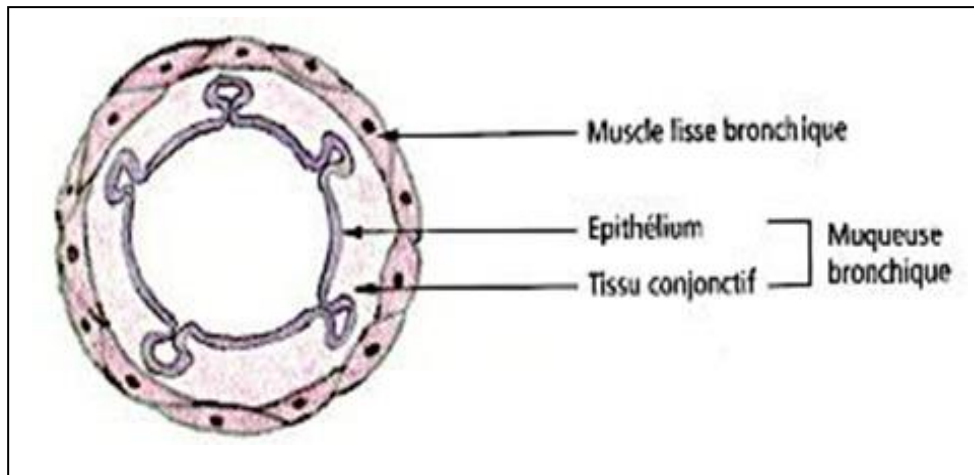


Figure 13. Structure de la paroi d'une bronchiole (174)

IV.1.3.1.2 Les alvéoles (175,176)

Le nombre d'alvéoles pulmonaires est d'environ 300 millions, ce qui représente une surface d'échange de 150 m² (175).

L'épithélium alvéolaire est constitué de deux types de cellules :

- Les pneumocytes de type I qui représente 97% de la surface alvéolaire. Elles sont incapables de se diviser. Elles sont très sensibles aux agressions et aux toxiques.
- Les pneumocytes de type II qui sécrètent le surfactant dans la lumière alvéolaire. Elles interviennent aussi dans le système immunitaire pulmonaire. Et elles sont capables de se diviser et de se différencier en pneumocytes de type I afin de régénérer l'épithélium.

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

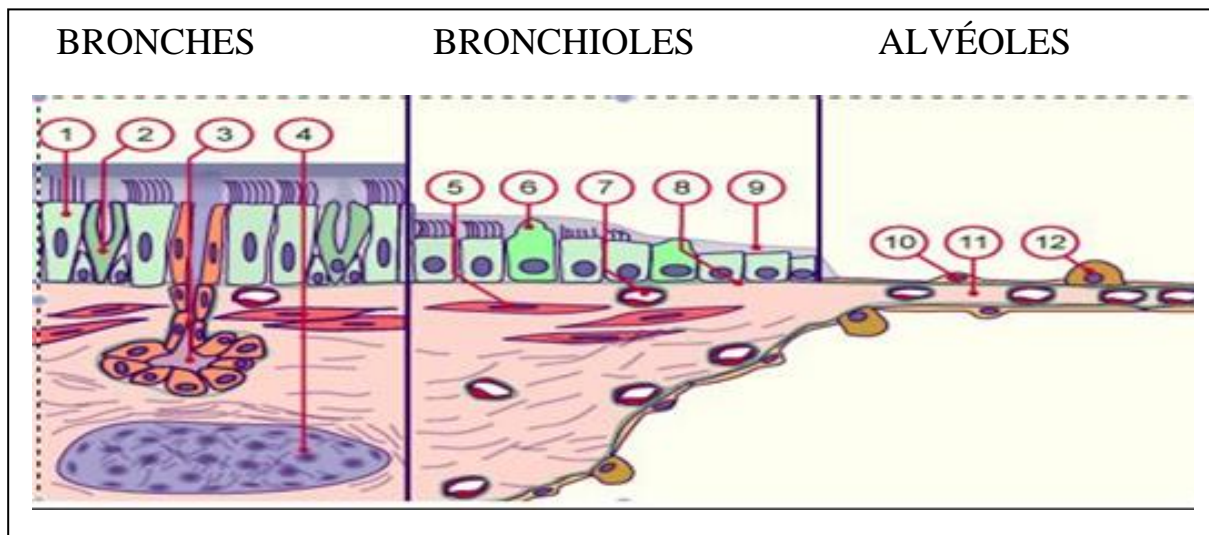


Figure 14. Les différences de structure de la paroi des bronches, des bronchioles et des alvéoles (178)

1	<i>épithélium cilié</i>	7	<i>Capillaires</i>
2	<i>cellules calciformes</i>	8	<i>membranes basales</i>
3	<i>glande sero-muqueuse</i>	9	<i>Surfactant</i>
4	<i>Cartilage</i>	10	<i>pneumocyte type I</i>
5	<i>Musculature</i>	11	<i>tissus conjonctif</i>
6	<i>cellules de clara</i>	12	<i>pneumocytetype II</i>

IV.1.4 Mécanismes de défense pulmonaire (179)

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

□□□ Dans les voies aériennes supérieures, l'air qui pénètre par le nez est réchauffé, humidifié et dépoussiéré. Cette régulation se poursuit tout au long de la trachée et des bronches.

□□□ Dans la trachée et les bronches, à l'épuration muco-ciliaire s'associe au niveau de la muqueuse des bronches et des bronchioles, des mécanismes inflammatoires et immunitaires de défense.

□□□ Dans les alvéoles pulmonaires, les macrophages ainsi que d'autres cellules comme les **neutrophiles**, les **éosinophiles** et les lymphocytes participent à la défense immunitaire.

IV.1.5 Les muscles respiratoires (177)

Le diaphragme assure à lui seul la mobilisation des trois quarts de l'air inspiré lors d'une respiration de repos. D'autres muscles interviennent comme les muscles intercostaux, les muscles scalènes, les muscles abdominaux, les muscles sterno-cléido-mastoïdiens.

IV.1.6 Le fonctionnement du système respiratoire (177)

IV.1.6.1 La ventilation pulmonaire

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

IV.1.6.2 L'hématose (177)

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

- L'intégrité de la membrane alvéolo-capillaire.
- Une surface d'échange étendue (les alvéoles représentent une surface d'environ 150 m²).
- Un bon équilibre entre la ventilation et la perfusion.

IV.2 La physiopathologie :

La BPCO est la conséquence de multiples agressions environnementales dont le tabac est de loin le principal agresseur, survenant dans un contexte de susceptibilité génétique particulier (171,172,173).

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

Les modifications de l'architecture normale du poumon touchent tous les compartiments pulmonaires chez les patients atteints de BPCO c'est-à-dire les bronches, les bronchioles, les alvéoles et la vascularisation pulmonaire. Mais le siège principal de l'obstruction bronchique se trouve au niveau des voies aériennes distales comprenant les bronchioles de moins de 2 mm jusqu'aux alvéoles (180).

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

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

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

IV.2.1.1 Rôle central de l'inflammation pulmonaire chronique

«Le tabagisme induit chez un peu plus de 20% de ceux qui s'y adonnent une réponse inflammatoire anormale du tissu broncho-pulmonaire qui entrainera destruction, remodelage et incapacité fonctionnelle respiratoire ». (181)

IV.2.1.1.1 Immunité innée et adaptative dans l'initiation et la persistance de l'inflammation (182, 171)

L'inhalation de gaz et de particules nocives au contact de l'épithélium bronchique et alvéolaire provoque l'activation des mécanismes de l'immunité innée pulmonaire et aussi adaptative (182).

Les cellules épithéliales des voies aériennes de conduction et les macrophages alvéolaires activés vont alors synthétiser des médiateurs de l'inflammation tels que le leucotriène B4 (LTB₄) et des chimiokines dont l'interleukine 8 (IL-8) (figure 15).

Ces deux puissants médiateurs chimiotactiques vont ainsi provoquer le recrutement dans les voies aériennes et le tissu pulmonaire de cellules inflammatoires.

Les principales cellules inflammatoires retrouvées chez les patients atteints de BPCO sont les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (immunité innée) et les lymphocytes T en particulier CD8+.

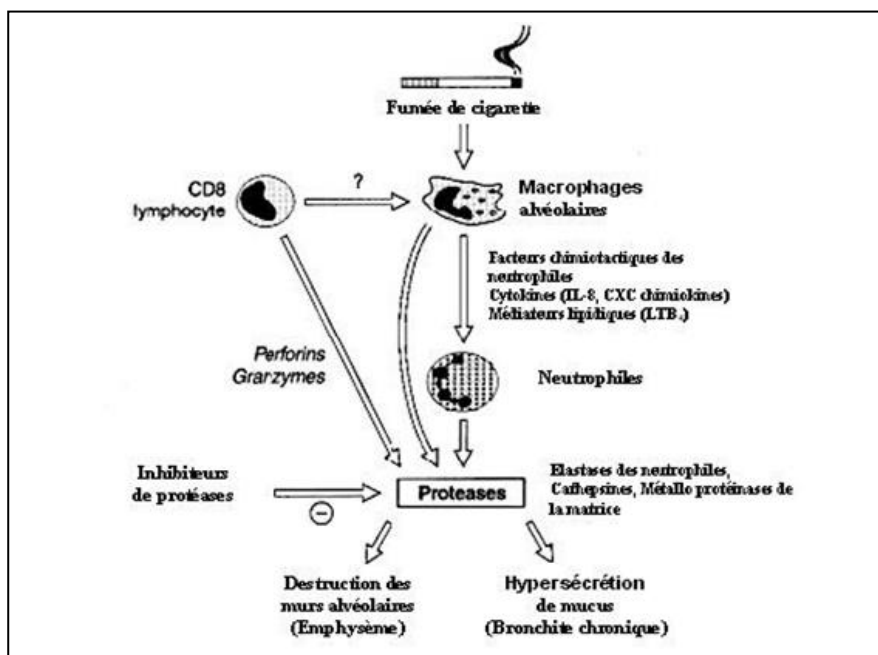


Figure 15. Mécanisme de l'inflammation (182)

Les macrophages: Leur nombre est fortement augmenté dans les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire et le lavage broncho-alvéolaire. Leur nombre est corrélé à la sévérité de l'atteinte respiratoire. Ils proviennent des monocytes du sang qui se différencient dans le tissu pulmonaire. Les macrophages sont les cellules centrales de l'inflammation chronique. Une fois activés par les composants de la fumée de cigarette, ils synthétisent et libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha), IL-8 et des médiateurs lipidiques (le LTB4) permettant de recruter et de stimuler d'autres cellules inflammatoires comme les neutrophiles (figure 15) et les lymphocytes. Ils sécrètent aussi des substances cytotoxiques (protéases, radicaux libres) sources de **fibrose** et de remodelage de la matrice extracellulaire. Les macrophages sont source d'enzymes élastolytiques telles que les cathepsines et les métalloprotéinases (MMP) matricielles. La MMP1 détruit le collagène, la MMP9 agit sur les fibres élastiques et la MMP12 a une activité très puissante dans la destruction du tissu pulmonaire. (171)

Les polynucléaires neutrophiles : Ils sont augmentés dans les expectorations de patients atteints de BPCO. Leur nombre est corrélé à la gravité de la BPCO. Les neutrophiles en libérant des protéases telles que les élastases (élastase neutrophile), des MMP (figure 15), des cathepsines ainsi que des oxydants et des peptides toxiques qui contribuent très tôt aux altérations tissulaires de la BPCO.

L'activité élastase des neutrophiles mesurée dans le sang et dans le lavage broncho-alvéolaire est en effet fortement augmentée chez les patients souffrant de BPCO (171).

Les lymphocytes : sont en nombre augmentés dans les voies respiratoires terminales des patients emphysémateux. La population CD8 cytotoxique est particulièrement élevée alors que les CD4 le sont de façons moins marquées. Il est vraisemblable que les lymphocytes CD8 soient attirés dans les tissus pulmonaires par des chimiokines produites par les macrophages, voire les cellules épithéliales.

Comme pour les macrophages et les neutrophiles le taux de CD8 est corrélé à la sévérité du syndrome obstructif mais aussi à la sévérité de l'emphysème.

Les cellules T CD8+ une fois activées peuvent provoquer une cytolysse et une apoptose des cellules épithéliales alvéolaires en libérant la perforine (molécule cytolytique utile pour la granzyme), la granzyme (enzyme serine protéase) (figure 15) et le TNF-alpha. Les lymphocytes libèrent aussi différentes cytokines qui vont exercer une activité sur d'autres cellules comme les éosinophiles, les neutrophiles, les mastocytes.

D'autres cellules inflammatoires sont présentes comme **les éosinophiles** dont le rôle dans la BPCO est encore incertain.

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

L'infiltration des voies aériennes par les cellules inflammatoires augmente quantitativement avec la sévérité de la BPCO (182).

IV.2.1.1.2 Inflammation différente de celle de l'asthme (183)

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

Asthme = inflammation allergique	BPCO = inflammation neutrophile
Lymphocyte T DC4	Lymphocyte T CD8
Eosinophile	Neutrophile
Mastocyte	Macrophage
IL-4, IL-5, leucotriènes C4, D4, E4	IL-8, TNF-alpha, leucotriène B4

Tableau1. Cellules et médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire de l'asthme et la BPCO (183)

Certains patients atteints de BPCO ont des caractéristiques compatibles avec l'asthme et peuvent avoir un profil inflammatoire mixte avec une augmentation des éosinophiles (295).

IV.2.1.2 Remodelage des voies aériennes distales (180,184)

Le rétrécissement du calibre des bronchioles, du principalement à l'épaississement de leur paroi et à la présence de bouchons de mucus dans la lumière bronchiolaire, explique la majeure partie de l'obstruction bronchique mesurée par les épreuves fonctionnelles respiratoires chez les patients atteints de BPCO. La perte des attaches alvéolaires de ces bronchioles, due à la destruction des territoires alvéolaires (emphysème), provoque la fermeture prématurée de celles-ci lors de l'expiration forcée et contribue en partie à l'obstruction bronchiolaire (180).

IV.2.1.2.1 Atteinte des bronchioles (180,182,184).

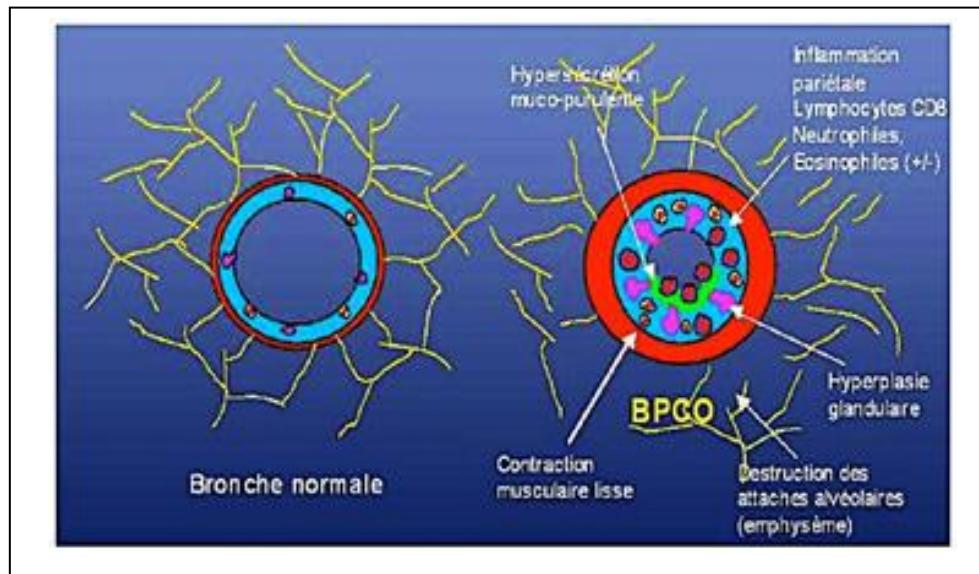


Figure 16. Les composantes de l'obstruction bronchique (184)

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

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

IV.2.1.2.1.1.1 Epithélium bronchiolaire

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

IV.2.1.2.1.1.2 Fibrose péribronchiolaire et interstitielle

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

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

Les fibres péribronchiolaires et interstitielles ont été rapportés chez des patients atteints de BPCO ou chez des fumeurs asymptomatiques (296).

IV.2.1.2.1.2 Augmentation du tonus des muscles lisses

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

IV.2.1.2.1.3 Hypersécrétion de mucus : bouchons de mucus

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

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

IV.2.1.2.1.4 Perte des attaches alvéolaires

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

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

Les lésions du parenchyme sont essentiellement des lésions d'emphysème. Elles sont caractérisées par un élargissement des espaces aériens (au-delà des bronchioles terminales) avec destruction des parois alvéolaires sans fibrose alvéolaire. Il existe deux principaux types d'emphysèmes qui se distinguent par les zones du tissu pulmonaire qui sont détruites (figure 17):

-*Emphysème centrolobulaire* : la destruction concerne uniquement le centre du lobule. Présence d'une hypoxémie précoce par effet « shunt » conséquence caractéristique de la présence

de zones perfusées mais non ou mal ventilées. Il s'observe plus volontiers chez le tabagique et/ou le bronchitique chronique(184).

-*Emphysème panlobulaire* : l'ensemble des structures du lobule est touché (bronchiole respiratoire, alvéoles). Cette forme d'emphysème est observée notamment au cours du déficit héréditaire en alpha1-antitrypsine. Les conséquences ventilatoires de cet emphysème sont caractérisées par une hypoxémie précoce à l'exercice mais tardive au repos et une hypercapnie plus tardive que dans l'emphysème centrolobulaire. (184).

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

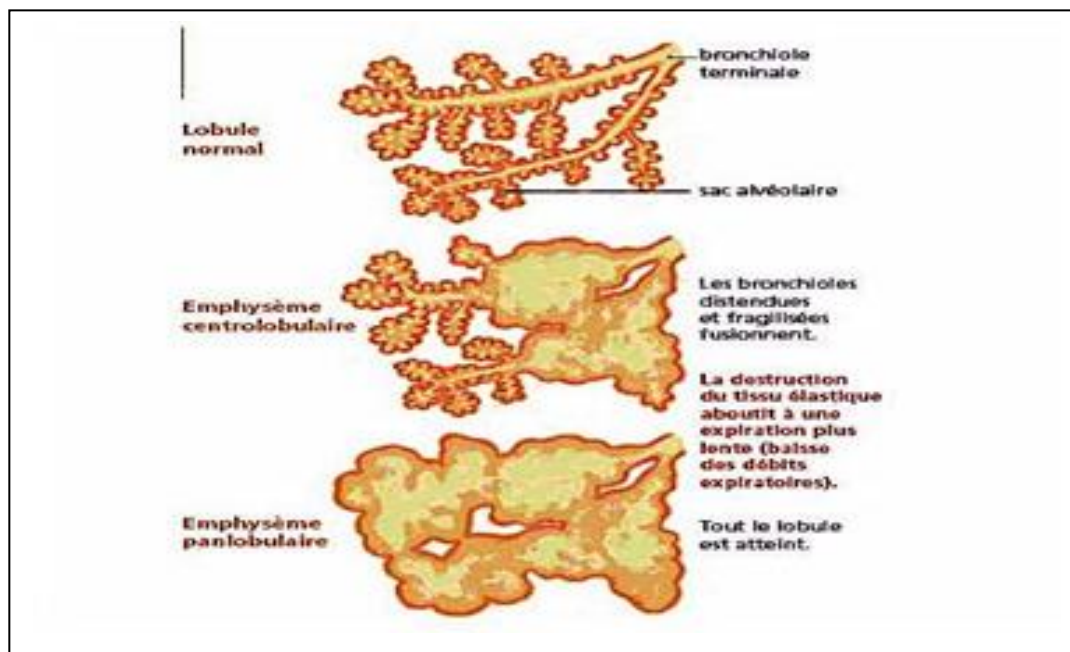


Figure 17. L'emphysème centrolobulaire et panlobulaire (184)

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

- Le déséquilibre de la balance protéases/anti-protéases : est lié à une augmentation des enzymes protéolytiques (élastase neutrophile, métalloprotéinases MMP9 et MMP12 de la matrice conjonctive alvéolaire) produites par les cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages) et/ou à un déficit en antiprotéases comme l'exemple de l'alpha1-antitrypsine qui inhibe plusieurs sérine-protéases (l'élastase neutrophile) et dont le rare déficit est responsable d'un emphysème précoce (182, 185).

• Des anomalies au niveau des programmes de survie des cellules épithéliales alvéolaires et/ou des cellules endothéliales. Un déséquilibre entre la prolifération et la mort cellulaire pourrait rendre compte de la pathogénie de l'emphysème. Des phénomènes d'augmentation de l'apoptose et des mécanismes d'auto-immunité (anti-élastine et anti-cellules épithéliales) ont été suggérés pour expliquer ce déséquilibre (182).

IV.2.1.2.3 Atteinte vasculaire (171)

Il existe une inflammation et une infiltration vasculaire par des lymphocytes CD8⁺ et des macrophages qui participent au remodelage vasculaire.

Certains facteurs endothéliaux favorisent l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et la fibrose des vaisseaux pulmonaires. La destruction du lit vasculaire pulmonaire contribuerait à l'augmentation de la pression dans la circulation pulmonaire.

IV.2.1.2.4 Différences histopathologiques avec l'asthme

Les sites des lésions prédominants dans l'asthme et la BPCO sont différents. La plus grande différence observée est la non atteinte du parenchyme pulmonaire dans l'asthme (figure 18)

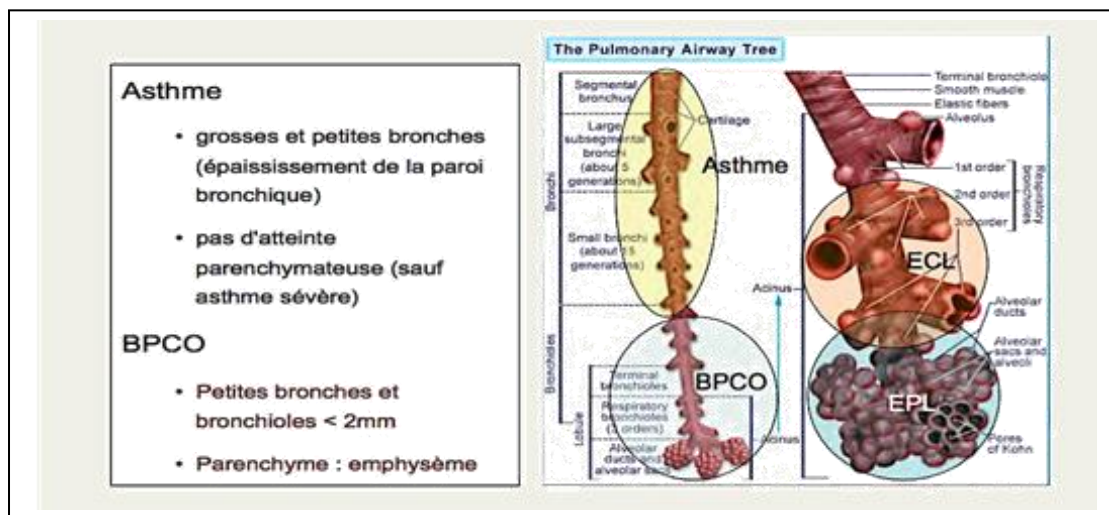


Figure 18. Sites des lésions dominantes dans l'asthme et la BPCO (183)

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

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

IV.2.1.3 Rôle du stress oxydatif

Le stress oxydatif représente un déséquilibre de la balance entre agents oxydants et antioxydants et ce au bénéfice des oxydants. Il tient une place importante dans la physiopathologie de la BPCO. Les oxydants, espèces oxygénées et azotées hautement réactives, exercent des effets délétères du fait de l'oxydation de protéines, des lipides, et de l'acide désoxyribonucléique. Les principaux sont pour l'oxygène : l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle OH° et pour l'azote : l'oxyde nitrique ($^\circ NO$) et le dioxyde d'azote ($^\circ NO_2$).

Les radicaux libres d'oxygène et d'azote peuvent donner naissance à des espèces non radicalaires mais également réactives comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochlorique ($HOCL$) et les peroxynitrites ($ONOO^-$).

Ces oxydants proviennent en forte concentration de la fumée de cigarette (figure 19). D'autres sont générés par les particules inhalées ou libérés par les cellules inflammatoires activées telles que les macrophages et les neutrophiles (figure 18). L'inflammation joue un rôle important dans la genèse du stress oxydatif pulmonaire.

Pour s'opposer aux oxydants, un système d'antioxydants est présent dans l'organisme, y compris dans le poumon : mucines, acide urique, vitamine C, albumine et glutathion réduit. Mais ce système antioxydant semble dépassé chez les patients atteints de BPCO. En effet, de nombreuses analyses ont relevé une nette augmentation des espèces réactives de l'oxygène au niveau des voies aériennes chez les fumeurs et chez le patient avec une BPCO, ainsi qu'une

augmentation de produits de peroxydation des lipides. Ces augmentations sont encore plus marquées pendant les exacerbations (171,182)

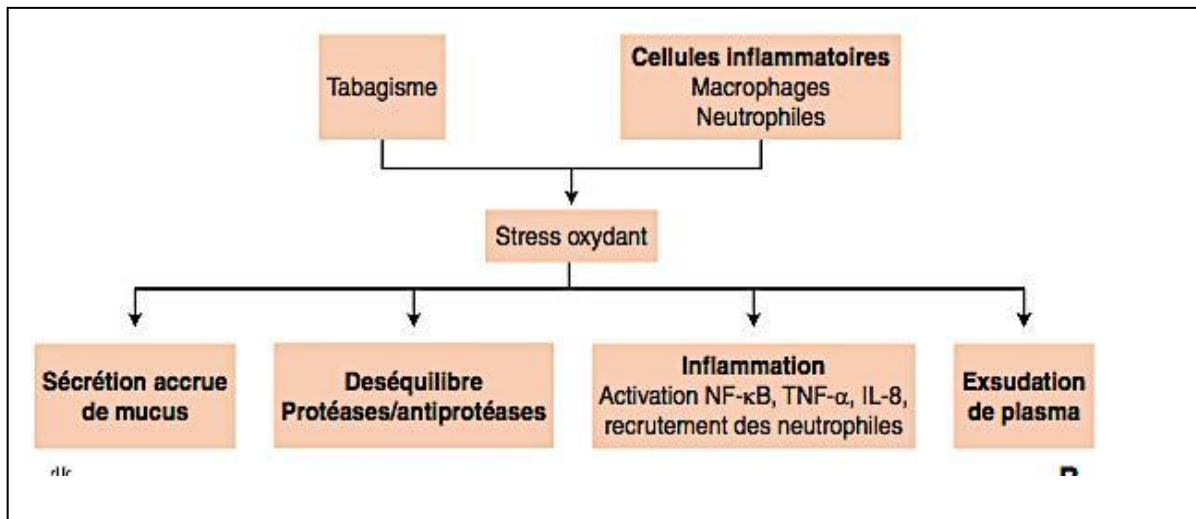


Figure 19. Rôle du stress oxydant dans la pathogénie de la BPCO (171)

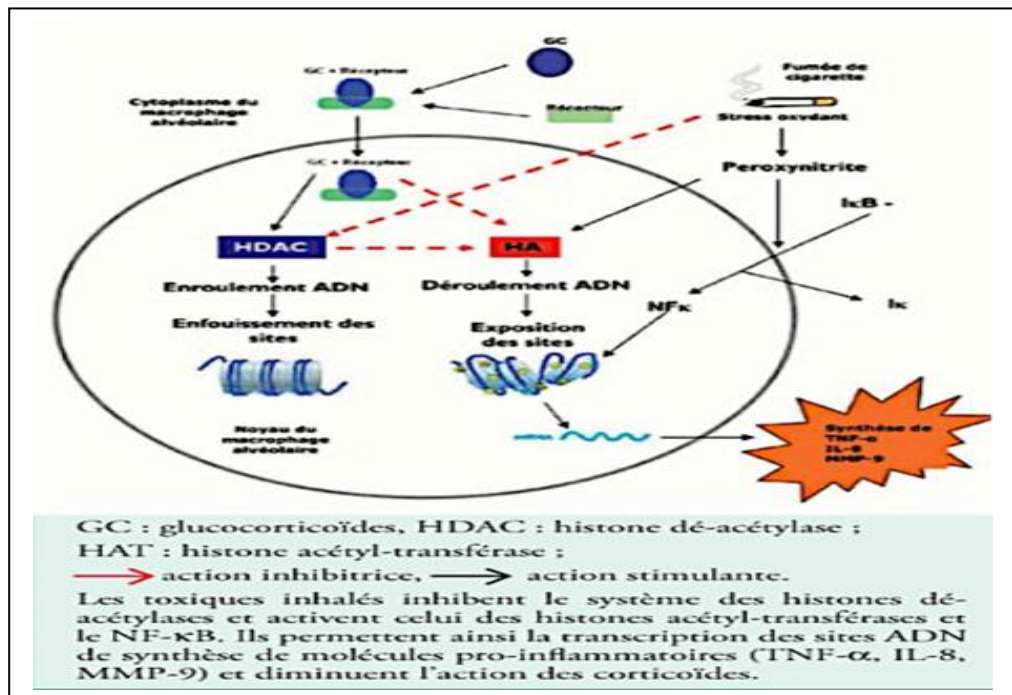
L'intensité et la persistance sur le long terme du stress oxydatif, peuvent être responsables de plusieurs actions néfastes sur les poumons(182) (figure 19) et sembleraient être impliquées dans le phénomène de corticorésistance rencontré dans la BPCO :

- Actions directes :

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

-Actions indirectes :

Il joue un rôle dans l'initiation et l'aggravation des phénomènes inflammatoires avec l'activation du facteur de transcription nuclear factor kappa B (NF-κB) qui induit la production du TNF-alpha et de chimiokines (interleukine 8). Et il participe au déséquilibre protéase/antiprotéase en activant des protéases et plus particulièrement les métalloprotéinases. (171)

La corticorésistance (figure 20) :**Figure 20.** Mécanisme de corticorésistance dans la BPCO d'après Barnes P.J

(188)

Le système enzymatique histone acétyl-transférase (HAT)/histone dé-acétylase 2 (HDAC2) est un mécanisme important qui intervient dans la régulation de la transcription de gènes codant pour les protéines de l'inflammation (voie NF-κB).

L'acétylation des histones via la HAT permet de dérouler les séquences d'ADN codant les gènes pro-inflammatoires qui sont alors accessibles aux facteurs de transcription. Tandis que la HDAC2 intervient dans l'enroulement des séquences d'ADN, empêchant la synthèse de ces protéines inflammatoires. Au cours de l'inflammation, on observe une réduction de l'activité de l'HDAC2 et une augmentation de l'activité de HAT. Or, les corticoïdes ont la capacité de restaurer l'activité de la HDAC2 par rapport à celle de la HAT vraisemblablement par l'inhibition du NF-κB, renforçant ainsi leur rôle anti-inflammatoire.

Mais d'après des études, la diminution de l'activité HDAC 2 présent au sein du tissu pulmonaire des patients atteints de BPCO n'est pas restaurée par l'activité des corticoïdes. Cette résistance aux corticoïdes de l'inflammation rencontrée chez certains patients atteints de BPCO serait due d'après les études de Barnes à une persistance du déséquilibre du système enzymatique histone HAT/HDAC2, avec une diminution de l'activité de l'HDAC2, engendrée par des médiateurs du stress oxydatif (186, 188).

IV.2.1.4 De l'inflammation pulmonaire à l'inflammation systémique(181)

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

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

D'autres origines sont proposées comme :

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

IV.2.2 Conséquences physiologiques

IV.2.2.1 De l'obstruction bronchique à la dyspnée

L'étendue de l'inflammation, la fibrose, et les exsudats luminaux dans les petites voies aériennes sont en corrélation avec la diminution du VEMS et du rapport VEMS/ CVF, et probablement avec le déclin accéléré du VEMS qui est caractéristique de la BPCO (297). Cette limitation des voies aériennes périphériques piège progressivement les gaz pendant l'expiration, ce qui entraîne l'hyperinflation. L'hyperinflation statique réduit la capacité inspiratoire et est souvent associée à l'hyperinflation dynamique au cours de l'exercice conduisant à une

augmentation et à une limitation de la capacité d'exercice : dyspnée. Ces facteurs contribuent à la dépréciation des propriétés contractiles intrinsèques des muscles respiratoires. On pense que l'hyperinflation se développe au début de la maladie et est le principal mécanisme de la dyspnée d'effort (187,298). Les bronchodilatateurs agissent sur des voies aériennes périphériques pour réduire le piégeage d'air, réduisant ainsi le volume pulmonaire et améliorant les symptômes et la capacité d'exercice.

Le rôle de la distension pulmonaire dans la dyspnée est donc important, les bronchioles ont tendance à se fermer anormalement lors de l'expiration. Celle-ci va être responsable d'une distension pulmonaire. En effet, lorsque le sujet a besoin de ventiler plus intensément, les débits d'air qui traversent les bronches doivent être augmentés. Or, le sujet ne peut pas augmenter ses débits, il va donc ventiler à des volumes pulmonaires plus hauts (distension dynamique). Cette distension permet donc de compenser la réduction des débits expiratoires mais au prix d'une augmentation de charge des muscles inspiratoires en particulier du diaphragme (187).

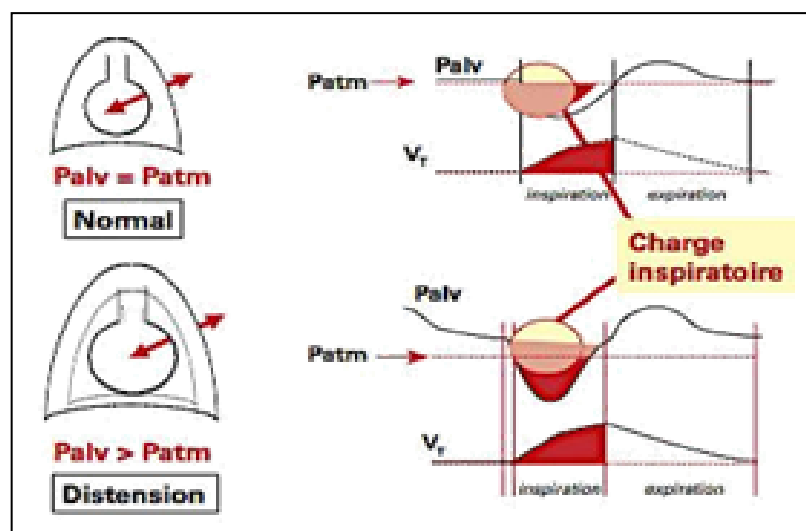


Figure 21. Conséquence mécanique de la distension au cours de la BPCO(187)

IV.2.2.2 Altérations des échanges gazeux et complications (188,171)

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

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

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

L'hypertension pulmonaire peut se développer tardivement au cours de la BPCO entraînant éventuellement des changements structurels qui incluent l'hyperplasie intimale et une hypertrophie / hyperplasie musculaire lisse plus tard. Cependant, même dans la BPCO légère, il y a des anomalies significatives dans la microvascularisation pulmonaire et du débit pulmonaire, ce qui aggrave la progression de la maladie (299).

Fait intéressant, le diamètre de l'artère pulmonaire, tel que mesurée sur la tomographie calculée (CT) a été associé au risque d'exacerbation, indépendamment des antécédents d'exacerbations (300). Ceci suggère que les perturbations dans le système vasculaire pulmonaire sont majeurs, mais insuffisamment connus, responsables de symptômes et d'exacerbations dans la BPCO.

IV.2.2.3 Exacerbations :

L'exacerbation des symptômes respiratoires provoquée par des infections respiratoires avec des bactéries ou des virus (qui peuvent coexister), des polluants environnementaux ou des facteurs inconnus se produit souvent chez les patients atteints de BPCO; une réponse inflammatoire accrue se produit lors d'épisodes d'infection bactérienne ou virale. Au cours des exacerbations, augmente l'hyperinflation et le piégeage du gaz, avec une réduction du débit expiratoire, ce qui explique l'aggravation de la dyspnée (240).

Il existe aussi une aggravation des anomalies du rapport V / Q qui peuvent entraîner une hypoxémie (241). Au cours des exacerbations, il y'a des signes d'inflammation accrue des voies aériennes. D'autres conditions (pneumonie, thrombo-embolie et insuffisance cardiaque aiguë) peuvent imiter ou aggraver une exacerbation de la BPCO.

IV.2.2.4 Atteinte systémique :

Les patients BPCO ont des maladies chroniques concomitantes liées aux mêmes facteurs de risque comme le tabagisme, le vieillissement et l'inactivité, ce qui peut avoir un impact majeur sur l'état de santé et la survie. La limitation des débits aériens et en particulier l'hyperinflation affectent la fonction cardiaque et les échanges gazeux. Les médiateurs sériques de l'inflammation peuvent contribuer à une atrophie musculaire squelettique et à une cachexie, et peuvent déclencher ou aggraver les comorbidités telles que la maladie cardiaque ischémique, l'insuffisance cardiaque, l'ostéoporose, l'anémie normocytaire, le diabète et le syndrome métabolique (301).

V-Diagnostic:

La BPCO doit être envisagée chez tout patient qui a une dyspnée, une toux chronique avec expectoration, et / ou des antécédents d'exposition à des facteurs de risque de la maladie (figure 22 et le tableau 3).

La spirométrie est nécessaire pour faire le diagnostic dans ce contexte clinique (57,59); la présence d'un VEMS post-bronchodilatateur / CVF <0,70 confirme la présence d'une limitation d'écoulement d'air persistant et donc une BPCO chez des patients présentant des symptômes appropriés et une exposition importante à des stimuli nocifs.

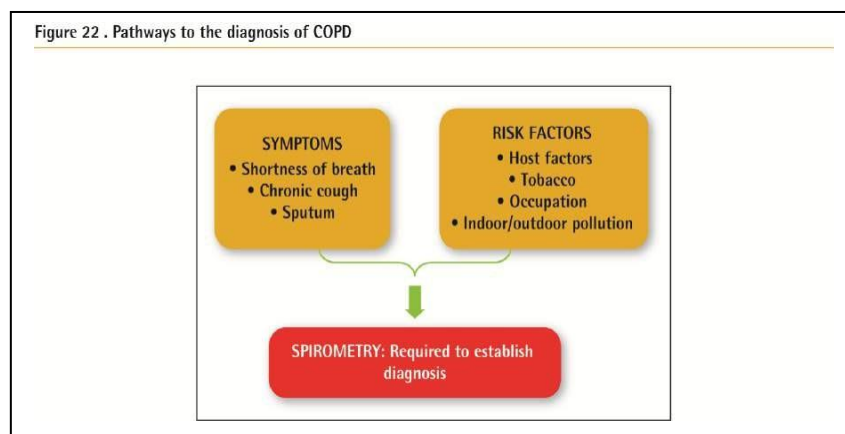


Figure 22 :Diagnostic de la BPCO

Tableau3: Points clés de diagnostic de la BPCO :

Table 3. Key indicators for considering a diagnosis of COPD	
<i>Consider COPD, and perform spirometry, if any of these indicators are present in an individual over age 40. These indicators are not diagnostic themselves, but the presence of multiple key indicators increases the probability of a diagnosis of COPD. Spirometry is required to establish a diagnosis of COPD.</i>	
Dyspnea that is:	Progressive over time. Characteristically worse with exercise. Persistent.
Chronic cough:	May be intermittent and may be unproductive. Recurrent wheeze.
Chronic sputum production:	Any pattern of chronic sputum production may indicate COPD.
Recurrent lower respiratory tract infections	
History of risk factors:	Host factors (such as genetic factors, congenital/developmental abnormalities etc.). Tobacco smoke (including popular local preparations). Smoke from home cooking and heating fuels. Occupational dusts, vapors, fumes, gases and other chemicals.
Family history of COPD and/or childhood factors:	For example low birthweight, childhood respiratory infections etc.

V.1 Les symptômes :

La dyspnée chronique progressive est le symptôme le plus caractéristique de la BPCO. Toux avec expectoration sont présentes jusqu'à dans 30% des cas. Ces symptômes peuvent varier d'un jour à l'autre (201) et peuvent précéder le développement de la limitation du débit d'air par de nombreuses années. Les individus, en particulier ceux qui ont des facteurs de risque de BPCO, présentant ces symptômes doivent être examinés pour rechercher la(les) cause(s) sous-jacente(s). Ces symptômes des patients devraient être utilisés pour aider à élaborer des interventions appropriées. Une limitation importante du débit d'air peut aussi être présente sans dyspnée chronique et / ou de toux ni d'expectoration, et vice versa (202).

Bien que la BPCO est définie sur la base de la limitation du débit d'air, dans la pratique la décision de demander de l'aide médicale est généralement déterminée par l'impact des symptômes sur l'état fonctionnel d'un patient. Une personne peut demander une aide médicale soit à cause des symptômes respiratoires chroniques ou à cause d'un épisode aigu, transitoire des symptômes respiratoires exacerbés.

V.1.1 Toux et expectorations :

-La toux chronique :

Est souvent le premier symptôme de la BPCO et est souvent considérée par le patient comme une conséquence attendue du tabagisme et / ou des expositions environnementales. Dans un premier temps, la toux peut être intermittente, mais peut ensuite être présente quotidiennement, souvent tout au long de la journée. La toux chronique dans la BPCO peut être productive ou non (205). Dans certains cas, la limitation du débit d'air peut se développer sans la présence d'une significative toux. Les autres causes de la toux chronique sont énumérées dans le tableau 4.

Tableau 4 :Autres causes de la toux chronique :

Table 4. Other causes of chronic cough	
Intrathoracic	
•	Asthma
•	Lung cancer
•	Tuberculosis
•	Bronchiectasis
•	Left heart failure
•	Interstitial lung disease
•	Cystic fibrosis
•	Idiopathic cough
Extrathoracic	
•	Chronic allergic rhinitis
•	Post nasal drip syndrome (PNDS)
•	Upper Airway Cough Syndrome (UACS)
•	Gastroesophageal reflux
•	Medication (e.g. ACE inhibitors)

-L'expectoration :

Les patients D soulèvent souvent de petites quantités de crachats tenaces avec la toux. La production régulière de crachats pendant trois mois ou plus en deux années consécutives (en l'absence de toute autre condition qui peut l'expliquer) est la définition classique de la bronchite chronique(206). Cette définition est quelque peu arbitraire et ne reflète pas toute la gamme de la production de crachats qui se produit dans la BPCO.

La production des crachats peut être intermittente avec des périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémission (189,190,207). Les patients qui produisent de gros volumes de crachats peuvent avoir des bronchectasies sous-jacentes. La présence de crachats purulents reflète une augmentation des médiateurs de l'inflammation (208,209) et son développement peut identifier l'apparition d'une exacerbation bactérienne, bien que l'association est relativement faible (209,210).

V.1.2La dyspnée :

La dyspnée, un symptôme cardinal de la BPCO, est une cause majeure de l'incapacité et de l'anxiété qui est associée à la maladie (203).Les patients atteints de BPCO typique décrivent leur dyspnée comme un sentiment d'effort accru pour respirer, la lourdeur de la poitrine, la soif d'air (204). C'est pourquoi, les termes utilisés pour décrire la dyspnée peuvent varier à la fois individuellement et culturellement (204).

Cette dyspnée évolue à bas bruit est longtemps négligée par le patient et son entourage. Elle apparaît à un stade plus avancé de la BPCO. D'abord présente à l'effort physique, elle connaît une aggravation progressive, limitant le patient dans ses activités quotidiennes, puis elle s'installe au

repos. La dyspnée est un des facteurs principaux du handicap au cours de la BPCO altérant considérablement la qualité de vie (191).

V.1.3 Wheezing et oppression thoracique :

Le Wheezing et l'oppression thoracique sont des symptômes qui peuvent varier entre les jours, et au cours d'une seule journée. Sifflant, sonore, il peut se produire au niveau laryngé et n'a pas besoin d'être accompagnés par des anomalies à l'auscultation. Des sibilants inspiratoires généralisés ou sifflements expiratoires peuvent être présents à l'auscultation.

L'oppression thoracique suit souvent l'effort, elle est mal localisée, et peut résulter de la contraction isométrique des muscles intercostaux. Une absence de respiration sifflante ou d'oppression thoracique n'exclut pas un diagnostic de BPCO, ni la présence de ces symptômes confirment un diagnostic de l'asthme.

V.1.4 Autres symptômes :

La syncope pendant la toux peut se produire en raison de l'augmentation rapide de la pression intrathoracique lors d'attaques prolongées de la toux (191).

Les quintes de toux peuvent également provoquer des fractures de côtes, qui sont parfois asymptomatiques.

Les symptômes de la dépression et / ou d'anxiété sont fréquents dans la BPCO (215) et sont associés à un risque accru d'exacerbations et à une mauvaise qualité de vie.

V.1.5 Les exacerbations (193,194)

Les symptômes de fond de la maladie peuvent fluctuer, notamment lors des exacerbations, définies en 2014 par les experts GOLD et adoptées par la communauté médicale : « Une exacerbation est un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires (notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique :soit, simple augmentation des bronchodilatateurs ;dans ce cas une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation ;soit ,ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et /ou corticothérapie orale) ».

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

En pratique clinique, la gravité est appréciée sur les caractéristiques de la maladie à l'état de base et sur la présence de signes cliniques. Cette évaluation doit tenir compte également des comorbidités et de la fréquence des exacerbations (195).

V.2 Examen physique :

Les signes physiques de limitation du débit d'air ne sont généralement pas présents jusqu'à une altération significative de la fonction pulmonaire (216 ,217), une détection basée sur l'examen physique a une sensibilité et une spécificité relativement faible. Un certain nombre de signes physiques peut être présent dans la BPCO, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic.

Tardivement, on peut mettre en évidence :

-Un signe de Hoover témoignant d'une distension sévère.

-Des signes d'hypercapnie, d'hypertension pulmonaire, d'insuffisance ventriculaire droite.

D'autres caractéristiques sont liées à une maladie grave :

Asthénie, amaigrissement et anorexie sont des problèmes fréquents chez les patients atteints de BPCO sévère et très sévère (211,212) et ont une importance pronostique (213,214) et peuvent aussi être un signe d'autres maladies, comme la tuberculose ou le cancer du poumon, et doivent donc toujours être étudiés.

L'œdème des membres inférieurs peut être le seul indicateur de la présence de cœur pulmonaire.

V.3 Histoire de la maladie :

Une histoire de la maladie détaillée d'un nouveau patient qui est connu ou suspecté d'avoir la BPCO devrait inclure:

- L'exposition du patient à des facteurs de risque, comme le tabagisme et l'exposition professionnelle ou environnementale.
- Les antécédents médicaux, y compris l'asthme, les allergies, la sinusite, ou de polypes nasaux; infections des voies respiratoires dans l'enfance; d'autres maladies respiratoires et non respiratoires chroniques.
- Antécédents familiaux de BPCO ou d'autres maladies respiratoires chroniques.
- Evolution des symptômes: la BPCO se développe généralement dans la vie adulte et la plupart des patients ont une dyspnée accrue, plus fréquente ou prolongée et une restriction sociale pendant des années avant de demander une aide médicale.
- Histoire des exacerbations ou des hospitalisations antérieures pour les troubles respiratoires.

Les patients peuvent être conscients de l'aggravation périodique des symptômes , même si ces épisodes n'ont pas été identifiés comme des exacerbations de la BPCO.

- La présence de comorbidités, comme les maladies cardiaques, l'ostéoporose, les troubles musculo-squelettiques et les tumeurs malignes qui peuvent également contribuer à la limitation de l'activité.
- L'impact de la maladie sur la vie du patient, y compris la limitation de l'activité, l'absentéisme professionnel et l'impact économique, retentissement social et familial, les sentiments de dépression ou d'anxiété, le bien-être et l'activité sexuelle.
- Le soutien social et familial du patient.
- Les possibilités de réduction des facteurs de risque, le tabagisme en particulier.

Examen physique.

Spirométrie.

V.4 Exploration fonctionnelle respiratoire :

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

V.4.1 La spirométrie

Est la mesure la plus reproductible et objective de la limitation du débit d'air. C'est un test non invasif et facilement disponible. En dépit de sa bonne sensibilité, la mesure du débit expiratoire de pointe seul ne peut pas être utilisée de manière fiable comme le seul test de diagnostic en raison de sa faible spécificité (218). La bonne qualité des mesures spirométriques est possible dans tous les lieux de soins de santé et tous les praticiens de la santé qui soignent les patients atteints de BPCO devraient avoir accès à la spirométrie.

V.4.1.1 Le principe

La spirométrie doit mesurer le volume d'air expiré par la force d'une inspiration maximale (capacité vitale forcée, CVF) et le volume d'air exhalé pendant la première seconde de cette manœuvre (volume expiratoire forcé en une seconde, VEMS). Et le rapport entre ces deux mesures (VEMS/ CVF) doit être calculé. Ce rapport est parfois mesuré par la CVL. Cela conduira souvent à des valeurs inférieures du rapport, en particulier dans la limitation du débit d'air prononcé. Les mesures de spirométrie sont évaluées par rapport aux valeurs de référence (220) basées sur l'âge, la taille, le sexe et la race (figure 23).

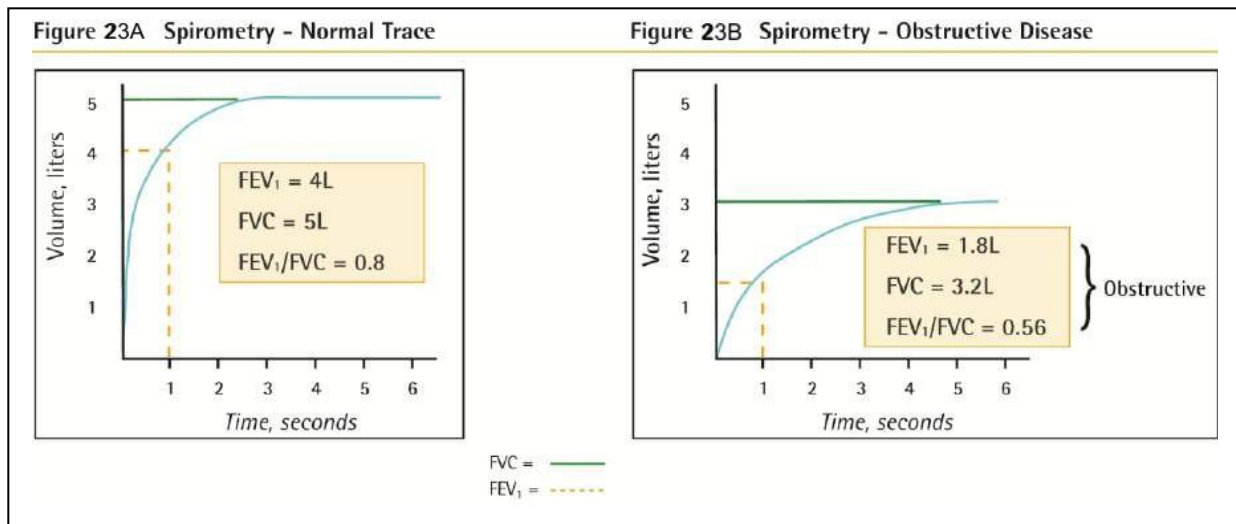


Figure 23 :Un tracé de la spirométrie normale est illustré à la figure 23A. Une spirométrie avec un tracé typique d'un patient souffrant d'une maladie obstructive est montré à la figure 23B. Les patients atteints de BPCO présentent généralement une diminution des deux paramètres VEMS et CVF.

Certains facteurs sont nécessaires pour obtenir des résultats de test précis, sont résumés dans le tableau 5 (219,220).

Tableau5 :Critères de qualité d'une spirométrie:

Table 5 Considerations in performing spirometry
Preparation
<ul style="list-style-type: none"> • Spirometers need calibration on a regular basis. • Spirometers should produce hard copy or have a digital display of the expiratory curve to permit detection of technical errors or have an automatic prompt to identify an unsatisfactory test and the reason for it. • The supervisor of the test needs training in optimal technique and quality performance. • Maximal patient effort in performing the test is required to avoid underestimation of values and hence errors in diagnosis and management.
Bronchodilation
<ul style="list-style-type: none"> • Possible dosage protocols are 400 mcg short-acting beta₂-agonist, 160 mcg short-acting anticholinergic, or the two combined.^a FEV₁ should be measured 10-15 minutes after a short-acting beta₂-agonist is given, or 30-45 minutes after a short-acting anticholinergic or a combination of both classes of drugs.
Performance
<ul style="list-style-type: none"> • Spirometry should be performed using techniques that meet published standards.^b • The expiratory volume/time traces should be smooth and free from irregularities. The pause between inspiration and expiration should be < 1 second. • The recording should go on long enough for a volume plateau to be reached, which may take more than 15 seconds in severe disease. • Both FVC and FEV₁ should be the largest value obtained from any of three technically satisfactory curves and the FVC and FEV₁ values in these three curves should vary by no more than 5% or 150 ml, whichever is greater. • The FEV₁/FVC ratio should be taken from the technically acceptable curve with the largest sum of FVC and FEV₁.
Evaluation
<ul style="list-style-type: none"> • Spirometry measurements are evaluated by comparison of the results with appropriate reference values based on age, height, sex, and race. • The presence of a postbronchodilator FEV₁/FVC < 0.70 confirms the presence of airflow limitation.
<p>^a Pellegrino et al. Eur Respir J 2005; 26(5): 948-68; ^b Miller et al. Eur Respir J 2005; 26(2): 319-38.</p>

V.4.1.2 Déroulement de l'examen d'une spirométrie forcée

Afin d'obtenir des résultats fiables une bonne préparation du test est d'une importance cruciale. On peut aller jusqu'à huit essais pour obtenir trois essais corrects.

V.4.1.3 Interprétation de la courbe débit/volume (figure 24, figure 25).

• Sans atteinte respiratoire

DEP = débit expiratoire de pointe

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

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

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

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

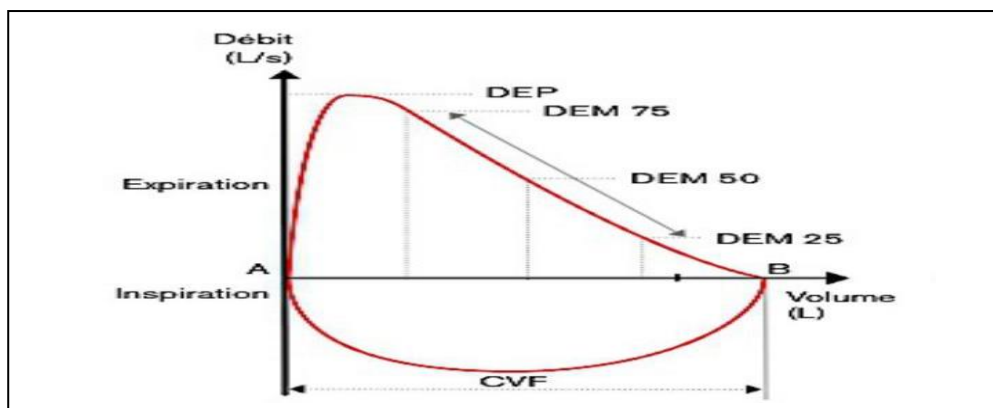


Figure 24. Courbe débit/volume d'un sujet normal (220)

Syndrome obstructif chronique:

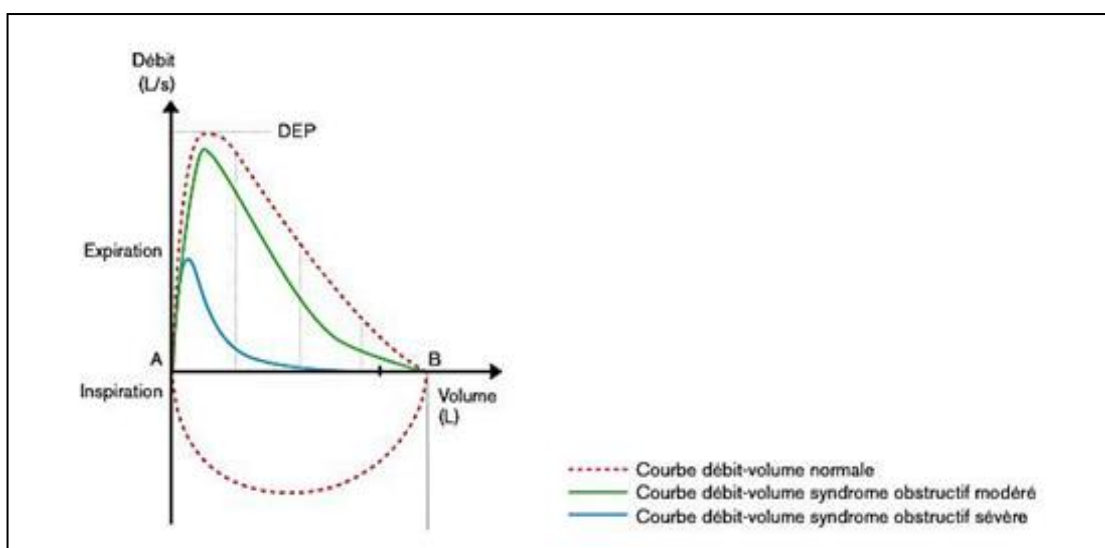


Figure 25. Courbe débit/volume d'un sujet BPCO (220)

Le critère spirométrique de limitation du flux d'air reste un rapport fixe post-bronchodilatateur de $VEMS/ CVF < 0.70$. Ce critère est simple et indépendant des valeurs de référence, et a été utilisé dans de nombreux essais cliniques qui constituent la base des preuves dans la plupart des recommandations GOLD de traitement. Il convient de noter que l'utilisation du VEMS fixe/ CVF pour définir la limitation du débit d'air peut conduire à un diagnostic plus fréquent de la BPCO chez les personnes âgées (221,222) et un diagnostic moins fréquent chez les adultes <45 ans (222), comparé à la mesure sur la base de la limite inférieure de la normale (LIN).

Les valeurs de la LIN sont basées sur la distribution normale et classent les 5% inférieurs de la population en bonne santé comme anormale. Du point de vue scientifique ou clinique, il est difficile de déterminer lequel de ces critères entraînera la précision du diagnostic optimal de la BPCO. Cependant, les valeurs LIN dépendent fortement du choix des équations de référence valides en utilisant le VEMS post-bronchodilatateur. Et il n'y a pas d'études longitudinales disponibles validant l'utilisation de la LIN, ou des études utilisant les équations de référence dans les populations où le tabagisme n'est pas la principale cause de la BPCO.

Le risque de diagnostic erroné et de sur-traitement des patients en utilisant le rapport fixe comme critère de diagnostic est limitée, car la spirométrie est seulement un paramètre pour établir le diagnostic clinique de la BPCO; les paramètres supplémentaires étant les symptômes et les facteurs de risque. La simplicité du diagnostic et la cohérence des résultats sont cruciales pour le clinicien. Ainsi, GOLD favorise l'utilisation du rapport fixe sur la LIN.

L'interprétation de la gravité de l'altération de la fonction pulmonaire est dépendante des valeurs de référence appropriées. L'étude prospective épidémiologique urbaine et rurale (PURE) a analysé les données de la spirométrie chez près de 153 996 personnes en bonne santé avec moins de 5 antécédents, dans 17 pays et a observé de grandes variations de la fonction pulmonaire (237). Par exemple, par rapport aux personnes vivant en Amérique du Nord ou en Europe, les personnes vivant en Asie du Sud avaient des valeurs de VEMS qui étaient en moyenne inférieures de 31%, ajustés selon l'âge, la taille et le sexe.

V.4.1.4 La réversibilité de l'obstruction bronchique :

La définition de la BPCO inclut l'absence de réversibilité importante de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs. On parle de réversibilité significative si le VEMS augmente :

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

Certe, la spirométrie post-bronchodilatation est nécessaire pour le diagnostic, son intérêt pour prendre des décisions thérapeutiques n'est plus recommandé (225,62,138).

V.4.1.5 Rôle de la spirométrie :

Le rôle de la spirométrie est le diagnostic, l'évaluation et le suivi de la BPCO. Il est résumé dans le tableau 6.

Tableau 6 : Rôles de la spirométrie.

Table 6. Role of spirometry
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis • Assessment of severity of airflow obstruction (for prognosis) • Follow-up assessment <ul style="list-style-type: none"> » Therapeutic decisions. <ul style="list-style-type: none"> – Pharmacological in selected circumstances (e.g., discrepancy between spirometry and level of symptoms). – Consider alternative diagnoses when symptoms are disproportionate to degree of airflow obstruction. – Non-pharmacological (e.g., interventional procedures). » Identification of rapid decline.

Le rôle de la spirométrie dans le dépistage dans la population générale est sujette à controverse (227,228). Chez les individus asymptomatiques sans aucune exposition importante au tabac ou à d'autres stimuli nocifs, le dépistage par spirométrie n'est probablement pas indiqué; alors que chez ceux présentant des symptômes ou des facteurs de risque (par exemple, tabagisme > 20 paquets-années ou les infections pulmonaires à répétition), son rendement diagnostique dans la BPCO est relativement élevée et la spirométrie doit être considérée comme une méthode de dépistage précoce des cas (229,230).

La fonction pulmonaire anormale identifie un sous-groupe de fumeurs à risque accru de cancer du poumon. Cela a été la base d'un argument selon lequel la spirométrie de dépistage doit être utilisée comme un outil d'évaluation globale de la santé (231,232). Cependant, il n'y a pas de données pour indiquer que le dépistage spirométrique est efficace pour diriger les décisions de gestion ou d'améliorer les résultats de la BPCO chez les patients qui sont identifiés avant l'apparition des symptômes importants (233). Ceci peut refléter la conception de recherches actuelles pour trouver des instruments qui seront utilisés pour identifier les patients atteints de BPCO non diagnostiquée et qui sont les plus susceptibles de bénéficier des thérapies existantes (234,235). Ainsi, GOLD préconise la recherche active de ces cas (229,236) c'est à dire, effectuer la spirométrie chez les patients présentant des symptômes et / ou des facteurs de risque.

IL est désormais possible de mesurer un autre paramètre, le volume expiratoire maximal en 6 secondes (VEM6) correspondant à la durée de l'expiration standardisée à six seconde à la place de la CVF. Le rapport VEMS/CVF est remplacé par le rapport VEMS/VEM6. Il constitue un

paramètre unique, fiable et reproductible. Il a été validé pour la réalisation d'études de dépistage et de détection précoce de la BPCO avec une sensibilité de 94% à 95% et une spécificité de 93,1% à 97,4% (142,143,146). La mesure du VEM6 est moins contraignante et moins dangereuse que celle de la CVF pour plusieurs raisons :

–La durée d'expiration est standardisée : si le bip des 6 secondes est atteint, la durée de mesure est correcte.

–Le mode d'interprétation est simple, sans nécessité de rapporter la valeur mesurée à une théorie. Un code couleur (vert, jaune ou rouge) permet d'apprécier la sévérité de l'obstruction.

–On a moins de risque que le patient fasse un malaise du à l'effort par rapport à la mesure de la CVF (142).

V.4.2 La pléthysmographie ou la technique de dilution à l'hélium (197)

Ces deux techniques permettent la mesure des volumes non mobilisables comme le volume résiduel afin de déterminer la CRF et la CPT (figure 26). Cette mesure permet d'évaluer le degré de distension pulmonaire et de quantifier l'air piégé. Dans la BPCO on a une augmentation des volumes non mobilisables au dépend de la capacité vitale (modification des rapports volumes mobilisables et non mobilisables). La conséquence est une diminution de la capacité inspiratoire.

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

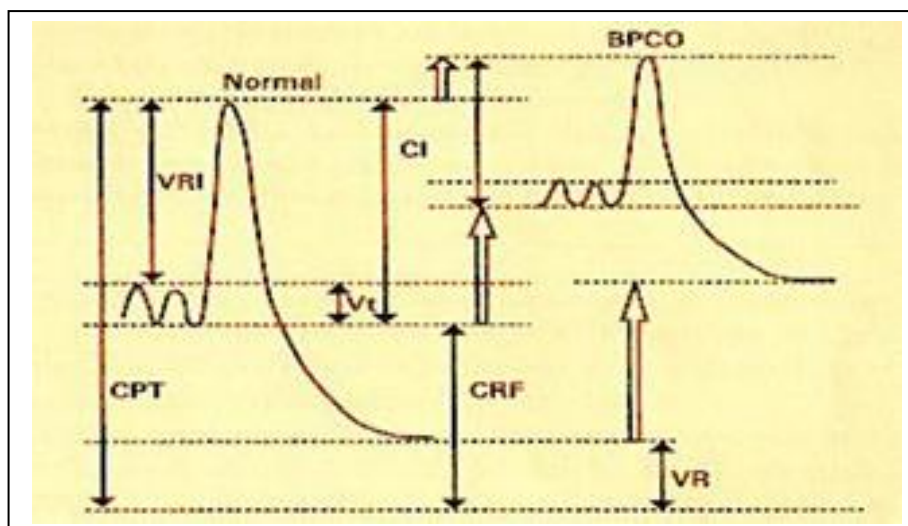


Figure 26. Courbes spirométriques volume/temps : réduction de la capacité inspiratoire dans la BPCO (33)

V.4.3. Diffusion du CO :

Cette mesure aide à caractériser la gravité de la BPCO, mais n'est pas essentielle à la gestion des patients. La mesure de la capacité de diffusion du CO (DLCO) fournit des informations sur l'impact fonctionnel de l'emphysème (171).

V.5 Autres examens complémentaires :

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

V.5.1 La mesure des gaz du sang artériel:

L'oxymétrie de pouls peut être utilisée pour évaluer la saturation artérielle en oxygène d'un patient et la nécessité d'un traitement supplémentaire d'oxygène. L'oxymétrie de pouls doit être utilisée pour évaluer tous les patients présentant des signes cliniques évocateurs d'une insuffisance respiratoire ou d'une insuffisance cardiaque droite. Si la saturation en oxygène artériel périphérique est <92%, les gaz du sang artériel ou capillaire doivent être évalués (283,384).

V.5.2 Les épreuves d'effort :

– Sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant : cette épreuve permet de dissocier le ou les facteurs limitant de l'effort, qu'ils soient cardiaques, respiratoires ou musculaires périphériques et de déterminer les causes d'une dyspnée. Elle est notamment pratiquée lorsqu'on envisage un réentraînement à l'effort.

– Test de marche de 6 minutes : La distance parcourue permet de quantifier les répercussions globales d'une insuffisance respiratoire et son évolution sous traitement. C'est aussi un des paramètres déterminant de l'espérance de vie (285,286).

V.5.3 La radiographie pulmonaire :

La radiographie thoracique n'est pas utile pour établir le diagnostic de la BPCO, mais elle est utile pour exclure d'autres diagnostics et rechercher des comorbidités importantes, comme une atteinte respiratoire concomitante (fibrose pulmonaire, dilatation des bronches, les maladies pleurales, cancer du poumon), du squelette (par exemple une cyphoscoliose) et les maladies cardiaques (par exemple, une cardiomégalie). Les lésions radiologiques associées à la BPCO comprennent des signes de distension pulmonaire (57,59).

V.5.4 La tomographie par ordinateur thoracique :

La tomographie par ordinateur (TDM) thoracique n'est pas systématiquement recommandée, sauf pour la détection des patients atteints de BPCO et de bronchectasies et ceux qui répondent aux critères d'évaluation des risques de cancer du poumon. La présence d'un emphysème en particulier peut augmenter le risque de développement du cancer du poumon. De plus, si une intervention

chirurgicale telle que la réduction du volume pulmonaire (281) ou de réduction non chirurgicale du volume pulmonaire (282) sont envisagées, un scanner thoracique est nécessaire puisque la distribution de l'emphysème est l'un des déterminants les plus importants de l'aptitude chirurgicale. Un scanner est également nécessaire pour les patients en cours d'évaluation pour une transplantation pulmonaire.

V.5.5 L'échographie cardiaque :

Cet examen cherche chez les sujets hypoxémiques ou très dyspnéiques :

- Des signes d'hypertension pulmonaire (si présents, confirmer par le **cathétérisme cardiaque droit**)
- Une insuffisance ventriculaire gauche.

V.5.6 Le dosage de l'alpha1 antitrypsine :

L'OMS recommande de pratiquer une fois un dépistage chez tous les patients chez qui le diagnostic de BPCO a été porté, surtout dans les régions de forte prévalence de l'AATD (Alpha1-antitrypsin deficiency). Une faible concentration <20% de la normale est très évocatrice d'un déficit homozygote. Les membres de la famille doivent également faire l'objet d'un dépistage (57,59,199).

V.5.7 Nombre d'éosinophiles sanguins :

Une analyse post-hoc de deux essais cliniques chez les patients atteints de BPCO ayant des antécédents d'exacerbation a montré que des éosinophiles sanguins plus élevés peuvent prédire une augmentation des taux d'exacerbation chez les patients traités par LABA (sans ICS)(168). En outre, L'effet du traitement ICS / LABA par rapport aux LABA sur les exacerbations était plus élevée chez les patients atteints d'hyperéosinophilie. Ces résultats suggèrent que les éosinophiles sanguins sont : un biomarqueur du risque d'exacerbation chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations et peuvent prédire les effets des ICS sur la prévention des exacerbations.

Une analyse post-hoc d'autres essais cliniques a signalé que les effets de l'ICS sur la prévention des exacerbations sont associés à une hyperéosinophilie. Une grande étude de cohorte de BPCO a montré une association entre un nombre plus élevé d'éosinophiles dans le sang et l'augmentation de la fréquence des exacerbations, cela n'a pas été observée dans une autre cohorte (169). Les différences entre les études peuvent être liées à différentes histoires d'exacerbations précédentes et de l'utilisation de l'ICS.

Le seuil d'un comptage d'éosinophiles du sang > 300 cellules / ul identifie le début de la relation entre éosinophilie et les ICS, et peut être utilisée pour identifier les patients avec la plus grande probabilité de bénéfice du traitement avec ICS. Dans l'ensemble, l'éosinophilie peut aider

les cliniciens à estimer la probabilité d'une réponse préventive bénéfique pour l'ajout de l'ICS à un traitement bronchodilatateur régulier, et peut ainsi être utilisée comme marqueur biologique en conjonction avec l'évaluation clinique lors de la prise de décisions concernant l'utilisation de l'ICS(57).

V.6 Diagnostic différentiel (57,59)

Les autres causes possibles d'obstruction bronchique non ou peu réversibles sont (tableau7)

:

V.6.1L'Asthme.

V.6.2 Les bronchectasies.

V.6.3 L'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose.

V.6.4 La tuberculose.

V.6.5 Certaines formes d'insuffisance cardiaque gauche

Tableau7 : Diagnostic différentiel de la BPCO

Table 7. Differential diagnosis of COPD	
Diagnosis	Suggestive Features
COPD	Onset in mid-life. Symptoms slowly progressive. History of tobacco smoking or exposure to other types of smoke.
Asthma	Onset early in life (often childhood). Symptoms vary widely from day to day. Symptoms worse at night/early morning. Allergy, rhinitis, and/or eczema also present. Family history of asthma. Obesity coexistence.
Congestive Heart Failure	Chest X-ray shows dilated heart, pulmonary edema. Pulmonary function tests indicate volume restriction, not airflow limitation.
Bronchiectasis	Large volumes of purulent sputum. Commonly associated with bacterial infection. Chest X-ray/CT shows bronchial dilation, bronchial wall thickening.
Tuberculosis	Onset all ages. Chest X-ray shows lung infiltrate. Microbiological confirmation. High local prevalence of tuberculosis.
Obliterative Bronchiolitis	Onset at younger age, nonsmokers. May have history of rheumatoid arthritis or acute fume exposure. Seen after lung or bone marrow transplantation. CT on expiration shows hypodense areas.
Diffuse Panbronchiolitis	Predominantly seen in patients of Asian descent. Most patients are male and nonsmokers. Almost all have chronic sinusitis. Chest X-ray and HRCT show diffuse small centrilobular nodular opacities and hyperinflation.
<i>These features tend to be characteristic of the respective diseases, but are not mandatory. For example, a person who has never smoked may develop COPD (especially in the developing world where other risk factors may be more important than cigarette smoking); asthma may develop in adult and even in elderly patients.</i>	

VI. Classification et évaluation de la sévérité de la BPCO:

Les objectifs de l'évaluation de la BPCO sont de déterminer le niveau de limitation du débit d'air, l'impact de la BPCO sur la santé du patient et le risque d'évènements futurs telle que l'exacerbation, afin, éventuellement, d'orienter le traitement.

Pour atteindre ces objectifs, l'évaluation de la BPCO doit tenir compte des aspects suivants de la maladie séparément:

- La présence et la gravité de l'anomalie spirométrique.
- La nature actuelle et l'ampleur des symptômes du patient.
- Historique des exacerbations et le risque futur.
- Présence de comorbidités.

VI.1 Classification de la gravité de la limitation du débit d'air :

La classification de la sévérité de la limitation du débit d'air dans la BPCO est indiquée dans le tableau 8. La spirométrie doit être effectuée après l'administration d'une dose suffisante d'au moins un bronchodilatateur inhalé à action rapide afin de minimiser la variabilité.

Tableau 8 : Classification selon le VEMS :

Table 8. Classification of airflow limitation severity in COPD (Based on post-bronchodilator FEV ₁)		
In patients with FEV ₁ /FVC < 0.70:		
GOLD 1:	Mild	FEV ₁ ≥ 80% predicted
GOLD 2:	Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
GOLD 3:	Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
GOLD 4:	Very Severe	FEV ₁ < 30% predicted

Il convient de noter qu'il n'y a qu'une faible corrélation entre VEMS, les symptômes et l'état de santé d'un patient (242,243). Pour cette raison, une évaluation symptomatique est formelle.

VI.2 Analyse des symptômes :

Nous présentons les deux mesures de symptômes qui sont les plus largement utilisés.

Dans le passé, la BPCO a été considérée comme une maladie en grande partie caractérisée par une dyspnée. La mesure de la dyspnée par le modified British Medical Research Council (mMRC) Questionnaire (59,57) (Tableau 9).

Tableau9 :Echelle m MRC:

Table 9. Modified MRC dyspnea scale ^a	
PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU (ONE BOX ONLY) (Grades 0-4)	
mMRC Grade 0. I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1. I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2. I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3. I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4. I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>

^a Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662.

Une évaluation complète des symptômes est recommandée .Les questionnaires de l'état de santé spécifiques aux maladies, comme le Questionnaire respiratoire chronique (CRQ (245) et le questionnaire St. George respiratoire (SGRQ)(246) sont complexes à utiliser dans la pratique courante, mais des mesures globales plus courtes par exemple, test d'évaluation (CAT :COPD Assessment Test) et le COPD Questionnaire de contrôle (Le CCQ[®]) ont été développés et sont appropriés.

-Le CAT : est une mesure unidimensionnelle de 8 éléments de valeur de l'état de santé dans la BPCO (Figure 27) (247).

Figure 27 CAT Assessment

For each item below, place a mark (X) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.

Example: I am very happy (0) (X) (1) (2) (3) (4) (5) I am very sad **SCORE**

I never cough	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I cough all the time	<input type="checkbox"/>
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	My chest is completely full of phlegm (mucus)	<input type="checkbox"/>
My chest does not feel tight at all	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	My chest feels very tight	<input type="checkbox"/>
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	<input type="checkbox"/>
I am not limited doing any activities at home	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I am very limited doing activities at home	<input type="checkbox"/>
I am confident leaving my home despite my lung condition	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	<input type="checkbox"/>
I sleep soundly	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I don't sleep soundly because of my lung condition	<input type="checkbox"/>
I have lots of energy	(0) (1) (2) (3) (4) (5)	I have no energy at all	<input type="checkbox"/>
			TOTAL SCORE <input type="checkbox"/>

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3): 648-54.

Figure27: COPD Assessment Test (CAT) :

Pour un score équivalent mMRC, la grande majorité des patients avec un SGRQ de ≥ 25 aura un score mMRC ≥ 1 ; Toutefois, les patients avec mMRC < 1 peuvent aussi avoir un certain nombre d'autres symptômes de la BPCO (252). Toutefois, étant donné que l'utilisation du mMRC est très répandue, un mMRC ≥ 2 est toujours inclus, constituant un seuil de séparation moins dyspnéique-plus dyspnéique(59,57).

-Analyse du risque d'exacerbation :

Les exacerbations sont définies comme une aggravation aiguë des symptômes respiratoires qui induisent un traitement supplémentaire (253,254). Ces événements sont classés comme légers (traités avec des bronchodilatateurs à action brève (SABA) seulement), modérée (traitée avec des antibiotiques ainsi que les SABA et / ou corticoïdes par voie orale) ou sévère (le patient nécessite une hospitalisation ou des visites en salle d'urgence). Les exacerbations sévères peuvent également être associés à une insuffisance respiratoire aiguë. Un certain nombre de grandes études, y compris les patients classés en utilisant des systèmes de classement GOLD spirométrie ont été menées (255,256) et a montré que la vitesse à laquelle se produisent les exacerbations varie considérablement entre les patients (256).

En outre, la limitation du flux d'air est associée à une augmentation de la prévalence des exacerbations, des hospitalisations (257) et du risque de décès (248,258). L'hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO est associée à un mauvais pronostic et à un risque accru de décès (259). Il existe aussi une relation significative entre la gravité spirométrique et le risque d'exacerbation et de mort. Au niveau de la population, environ 20% des patients GOLD 2 (limitation du débit d'air modéré) peuvent avoir des exacerbations fréquentes qui nécessitent un traitement avec des antibiotiques et / ou des corticostéroïdes (256). Le risque d'exacerbation est significativement plus élevé pour les patients atteints GOLD 3 (sévére) et GOLD 4 (très sévére). Cependant, le VEMS lui-même ne peut être utilisé cliniquement avec précision en tant que prédicteur d'exacerbation ou de la mortalité chez les patients atteints de BPCO(258).

-Evaluation de la BPCO combinée révisée :

Une bonne compréhension de l'impact de la BPCO sur un patient combine l'évaluation symptomatique avec la classification spirométrique du patient et / ou du risque d'exacerbations.

L'outil d'évaluation « ABCD » de la mise à jour GOLD 2011 a été une étape importante du simple système de classement spirométrique des versions antérieures du GOLD, car il a incorporé les résultats rapportés par le patient et a souligné l'importance de la prévention des exacerbations dans la prise en charge de la BPCO. Cependant, il y avait des limites importantes. Tout d'abord,

l'outil d'évaluation ABCD effectué peut mieux prédire la mortalité dans la BPCO que les mesures spirométriques (258,260,261).

Les résultats «ABCD » ont été modifiés par deux paramètres: la fonction pulmonaire et / ou des antécédents d'exacerbation, qui a provoqué la confusion (243). Pour répondre à ces préoccupations et d'autres (tout en conservant la cohérence et la simplicité de la pratique du clinicien), un perfectionnement de l'outil d'évaluation ABCD est proposé en 2017, qui sépare les grades spirométriques des groupes « ABCD ».

Pour certaines recommandations thérapeutiques, les groupes ABCD proviennent exclusivement des symptômes du patient et l'histoire de leur exacerbation. La spirométrie, en conjonction avec les symptômes du patient et de l'histoire de l'exacerbation, reste indispensable pour le diagnostic, le pronostic et l'examen d'autres approches thérapeutiques importantes. Cette nouvelle approche de l'évaluation est illustrée à la figure 28.

Pour le système d'évaluation approfondie, les patients doivent subir une spirométrie pour déterminer la gravité de la limitation du débit d'air. Ils devraient également subir une évaluation de la dyspnée, utilisant l'échelle mMRC ou des symptômes en utilisant le CAT. Enfin, l'histoire de leurs exacerbations (y compris les hospitalisations antérieures) doit être enregistrée.

La spirométrie fournit des informations sur la gravité de la limitation du débit d'air (grade spirométrique 1 à 4), tandis que la lettre (groupes A à D) fournit des informations sur le fardeau des symptômes et le risque d'exacerbation qui peut être utilisé pour guider le traitement. Le VEMS est un paramètre très important pour la population dans la prédiction des résultats cliniques importants tels que la mortalité et les hospitalisations ou les thérapies non pharmacologiques telles que la réduction du volume pulmonaire ou la transplantation pulmonaire. Cependant, il est important de noter que pour les patients, le VEMS manque de précision et ne peut donc pas être utilisé seul pour déterminer toutes les options thérapeutiques.

En outre, dans certaines circonstances, comme lors d'une hospitalisation ou d'une exacerbation, la capacité d'évaluer les patients en fonction des symptômes et de l'histoire de l'exacerbation, indépendante de la valeur spirométrique, permet aux cliniciens d'initier un plan de traitement sur la base ABCD révisée seule.

Cette approche d'évaluation reconnaît les limites du VEMS et met en évidence l'importance des symptômes du patient et des risques d'exacerbation pour guider les thérapies dans la BPCO. La séparation de la limitation du débit d'air des paramètres cliniques rend plus clair ce qui est

évalué et classé. Cela facilitera des recommandations thérapeutiques plus précises en fonction des paramètres des symptômes du patient à un moment donné.

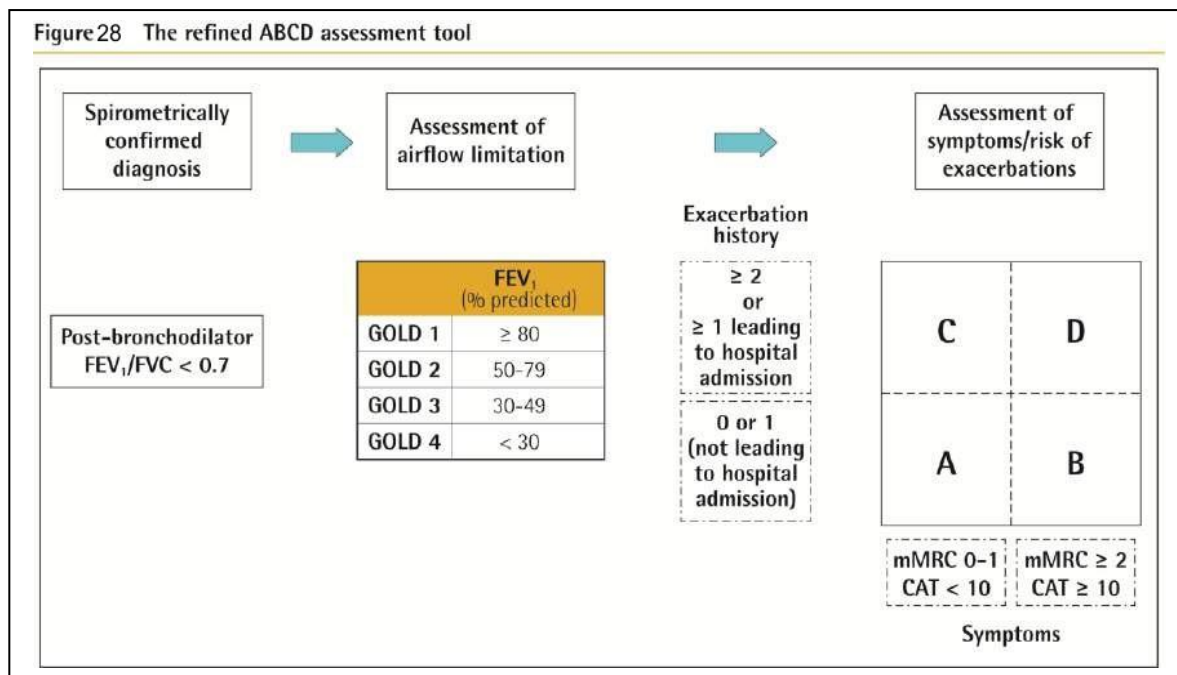


Figure 28: Evaluation ABCD :

Exemple: Considérons deux patients - les patients avec un VEMS $< 30\%$ de la valeur prédite, les scores de CAT de 18 et aucune exacerbations dans l'année écoulée pour le premier et pour l'autre trois exacerbations l'année dernière. Les deux auraient été classés groupe D dans le système de classification préalable. Cependant, avec le nouveau régime proposé, le sujet avec 3 exacerbations l'année dernière serait étiqueté GOLD grade 4, groupe D.

Les approches pharmacothérapeutiques utiliseront les recommandations sur la base de l'évaluation des ABCD pour traiter le problème du patient à ce moment c'est-à-dire, les exacerbations persistantes. L'autre patient, qui n'a pas eu d'exacerbations, serait classé GOLD grade 4, groupe B. Chez ces patients, en plus de la pharmacothérapie et de la réhabilitation, une réduction du volume pulmonaire, une greffe pulmonaire ou une bullectomie peuvent être des considérations importantes pour le traitement.

VII. Histoire naturelle de la maladie (figure 29)

Le déclin accéléré du VEMS continu tant que le tabagisme est poursuivi, mais il peut retrouver un rythme normal lorsqu'il est interrompu. Les symptômes de fond de la maladie peuvent fluctuer, notamment lors des exacerbations, définies en 2014 par les experts GOLD et adoptées par la communauté médicale : « Une exacerbation est un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires (notamment la toux, l'expectoration et la dyspnée) au-delà des variations quotidiennes et conduisant à une modification thérapeutique : soit, simple augmentation des bronchodilatateurs ; dans ce cas une durée supérieure à 24 heures est requise pour parler d'exacerbation ; soit, ajout d'un traitement supplémentaire (antibiothérapie et/ou corticothérapie orale) »(194).

Les exacerbations accélèrent l'évolution de la BPCO, des cercles vicieux se constituent : le malade réduit son activité physique en raison de sa gêne respiratoire, ce qui conduit à un déconditionnement des muscles squelettiques qui majore la dyspnée. De même, la réduction d'activité entraîne un retentissement psychologique qui majore à son tour les symptômes.

De multiples comorbidités, peuvent aggraver le retentissement de la BPCO ou voir leurs propres conséquences aggravées par celle-ci. Et à long terme une insuffisance respiratoire chronique apparaît. Celle-ci altère très fortement la qualité de vie du patient et est responsable du décès du patient (262).

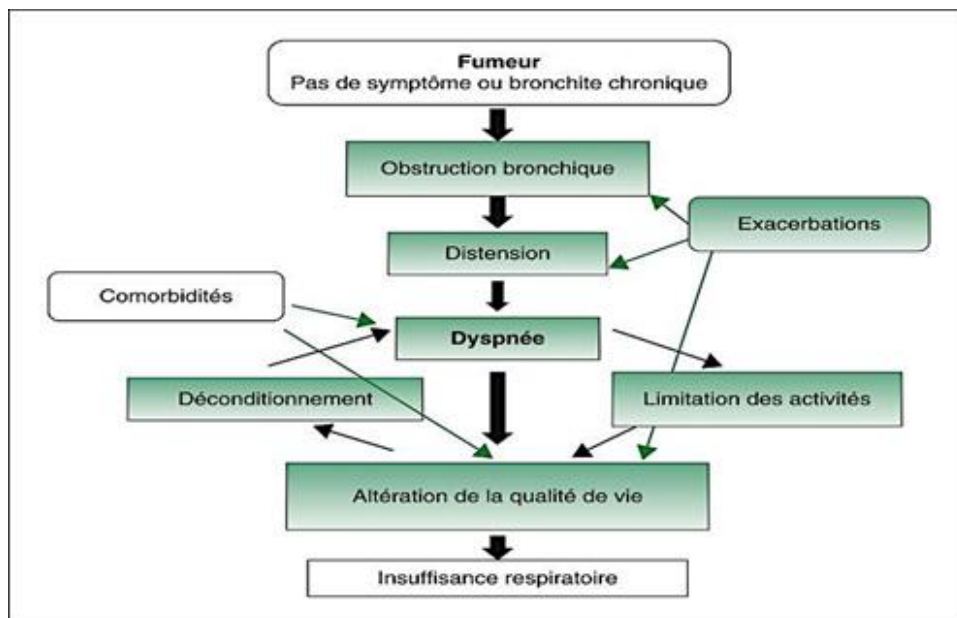


Figure 29. Histoire naturelle de la BPCO (263)

VIII. Maladie systémique et comorbidités :

(264,33,34,35,36,37,38,39,41,42,43)

VIII.1 Les comorbidités :

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

□ □ □ Les affections cardiovasculaires :

Les patients atteints de BPCO ont un risque élevé d'atteintes cardiovasculaires, telles que l'hypertension pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, les maladies coronariennes athérosclérotiques, les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies cardiaques et les cardiomyopathies.

Dans une étude menée chez plus de 20000 adultes, la fréquence des maladies cardiovasculaires chez les patients BPCO était d'environ 20% contre 9% chez les sujets sans BPCO (34). Selon Patel et Hurst, l'HTA est retrouvée dans 40 à 60% des cas (35).

D'autres études de Sievi, Puhan, Decramer, Grisl (36, 37, 38, 39) retrouvent une prévalence des cardiopathies ischémiques entre 18.7 et 33.6% des patients BPCO.

L'hypertension pulmonaire (HTP) est due à l'hypoxémie qui provoque une vasoconstriction hypoxique des artères pulmonaires : ce phénomène ne survient d'abord que lors de l'exercice, puis au cours du sommeil, puis en permanence. Elle peut également s'aggraver au cours d'une exacerbation. L'hypertension pulmonaire représente le point de départ des répercussions sur la circulation pulmonaire et le cœur droit. En effet, l'augmentation de la charge de travail induite par l'hypertension peut entraîner sur plusieurs années le développement d'un "cœur pulmonaire chronique" (hypertrophie du ventricule droit, dilatation des cavités droites et retentissement ventriculaire gauche) et d'une insuffisance cardiaque.

L'écho doppler cardiaque est le meilleur moyen non invasif de diagnostic de l'HTP (84). Chaouat dans son étude a retrouvé une prévalence entre 70 et 90% d'HTP (PAPm>20mmHg) chez les patients BPCO (78). Cependant, le cathétérisme cardiaque droit reste l'examen de référence pour le diagnostic positif d'HTP (39,40,43).

□□□Les cancers :

Les cancers pulmonaires, de la vessie, ORL sont dus à l'inhalation de particules et gaz toxiques comme le tabac et aggravent considérablement le pronostic vital des patients atteints de BPCO. Le cancer bronchique et la BPCO sont deux pathologies intriquées, au delà des facteurs de risque. Les liens entre BPCO et cancers bronchiques sont :

- Mécaniques: l'accumulation de particules dans l'arbre bronchique au cours de La BPCO favoriserait l'apparition d'un cancer bronchique.
- Génétiques et épigénétiques: il existe des gènes de susceptibilité communs au cancer bronchique et à la BPCO.
- Inflammatoires: il existe un lien entre inflammation chronique et cancer bronchique.

Kochiol et al ont réalisé une étude cas- témoin qui avait permis d'évaluer le risque de développer un cancer bronchique pour un patient BPCO estimé à 2,5(108).

Wasswa- Kintu et al ont fait une méta-analyse basée sur des études prospectives incluant au moins 5000 participants, et qui a montré que la réduction de la fonction respiratoire est un facteur prédictif de cancer bronchique (109).

□□□La dysfonction musculaire périphérique :

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

La dysfonction musculaire périphérique est reconnue comme l'une des manifestations systémiques majeures de la BPCO. Il en résulte une diminution de la tolérance à l'effort et une réduction des capacités physiques dans les activités de la vie quotidienne. Les altérations musculaires, comme la diminution de fibres de type I et la diminution de la masse et de la force musculaire, résultent à la fois d'un phénomène de déconditionnement induit par la sédentarité et d'une forme de myopathie. Elles atteignent leur paroxysme au stade de l'insuffisance respiratoire chronique où se multiplient les épisodes d'exacerbations caractérisées par une recrudescence de l'inflammation, du stress oxydant, de la sédentarité, des médications et du déséquilibre nutritionnel. Il se met en place un cercle vicieux entre la dyspnée d'origine respiratoire et la dysfonction musculaire qui aggrave à son tour la dyspnée et l'intolérance à l'effort.

□□□ L'anémie :

Elle semble être liée à l'inflammation chronique, aux comorbidités, à la dénutrition, à l'inflammation systémique et à une résistance possible à l'érythropoïétine. Les données de l'observatoire de l'ANTADIR a retrouvé une prévalence de 13,6% chez 2524 patients insuffisants respiratoires obstructifs (73), d'autres équipes européennes et américaines (72, 74, 75) avaient retrouvé une prévalence de l'anémie variant entre 13,6 et 33%.

La mortalité à 3 ans était de 36% chez les BPCO anémiques versus 7% chez les non BPCO (72,73,74).

□□□ La dénutrition :

Elle représente un facteur pronostique majeur (surmortalité et risque accru d'exacerbations) utilisée pour déterminer le score BODE. L'origine de la dénutrition est multiple.

Dans les BPCO, le bilan énergétique est négatif et s'aggrave lors des poussées aiguës. La dénutrition s'explique par des apports alimentaires insuffisants, du fait de l'anorexie et de la dyspnée, par un hypermétabolisme du essentiellement à l'accroissement de la consommation d'oxygène des muscles respiratoires et par l'inflammation systémique de la BPCO.

L'indice de masse corporelle (IMC), et donc le poids, est directement lié à la mortalité et à la morbidité de la BPCO, mais ce paramètre est insuffisant pour évaluer correctement l'apport nutritionnel. En effet certains patients peuvent présenter un poids normal avec une perte significative de masse musculaire. La perte de masse maigre constitue un marqueur de gravité de la maladie et engage le pronostic vital.

Dans l'étude EABPCO menée en France, la dénutrition était estimée à 20.3% des cas (43).

Les données de l'enquête C₂C menée en France a retrouvé moins de dénutrition 20%, mais plus d'obésité 59% (47).

□□□ Les pathologies métaboliques :

Les pathologies métaboliques sont d'autres comorbidités fréquentes. La BPCO est un facteur de risque de développement du diabète de type 2, même chez les patients modérément atteints. L'inflammation systémique expliquerait le développement de la pathologie car les nombreuses cytokines pro-inflammatoires favoriseraient la résistance à l'insuline et potentialiseraient le développement d'un diabète.

Wakz retrouve dans son étude une prévalence élevée du syndrome métabolique estimé à près de 50% (40). Typiquement, les patients BPCO atteints d'un syndrome métabolique sont moins actifs avec des marqueurs inflammatoires élevés (41). On suppose que l'activité inflammatoire élevée n'est pas exclusivement limitée aux poumons mais inclut également le tissu adipeux et cela peut s'accompagner d'une résistance élevée à l'insuline (42). Selon Patel, la prévalence du diabète dans la BPCO est de 12 à 13% (35).

La prévalence du syndrome métabolique serait deux fois plus élevée chez les patients BPCO comparativement à des sujets sains. La présence d'un syndrome métabolique augmente de façon significative les risques de développer un diabète, des maladies cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux.

□ □ □ **La dépression et l'anxiété :**

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

L'anxiété serait plus fréquente chez les femmes. La dépression est associée à une plus mauvaise qualité de vie, des séjours hospitaliers plus longs, une activité physique et sociale plus faible. Elle s'aggrave avec la sévérité de la BPCO, les scores étant plutôt liés aux symptômes qu'à la fonction respiratoire. Les scores augmentent de façon importante pendant les exacerbations, et les malades avec des exacerbations fréquentes ont des scores de dépression plus élevés.

□ □ □ **Dysfonction sexuelle :**

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

□ □ □ **L'ostéoporose :**

La prévalence est significativement plus élevée dans la BPCO comparativement à une population de sujets sains ou de patients atteints d'autres maladies chroniques. La sédentarité,

l'inflammation systémique, la dénutrition, l'utilisation des corticostéroïdes au long cours, l'âge, un excès d'activité protéolytique, le tabagisme, un hypogonadisme, un déficit en vitamine D, la baisse du VEMS, au score d'emphysème mesuré par TDM, la rigidité artérielle sont reconnus comme des facteurs de risque d'ostéoporose et de baisse de la densité minérale osseuse dans cette population.

Elle peut aggraver le pronostic en favorisant des fractures en relation avec le système respiratoire (vertèbres, côtes) qui peuvent diminuer les capacités respiratoires.

□ □ □ **Syndrome d'apnées du sommeil :**

Le syndrome des apnées obstructives du sommeil (SAOS) chez les patients BPCO n'est pas plus fréquent que dans la population générale. La coexistence des deux pathologies est appelée « overlap syndrome ». L'association de ces deux pathologies est remarquable par l'importance des désaturations artérielles nocturnes, et par le risque accru de développer une hypoventilation alvéolaire ainsi qu'une hypertension pulmonaire, ces complications peuvent être constatées, même en cas d'obstruction bronchique modérée. La potentialisation de ces deux pathologies est liée aux mécanismes physiopathologiques proches tels que le stress oxydatif et l'inflammation chronique. La surmortalité dans l'overlap syndrome est surtout cardiaque. L'overlap syndrome est susceptible de concerner 0.5 à 1% de la population de plus de 40 ans (117, 118).

VIII.2 Evaluer les comorbidités:

Les comorbidités devraient être recherchées de façon systématique et le plus tôt possible, car celles ci aggravent l'évolution naturelle de la maladie, multiplient les risques d'hospitalisation et de mortalité, augmentent les coûts de santé et altèrent profondément la qualité de vie des patients. L'identification des patients à risque et l'évaluation des comorbidités permettent ainsi une prise en charge adaptée.

Inversement, pour les patients atteints de pathologies chroniques tels que le diabète ou pathologie cardiovasculaire, une BPCO doit être recherchée, car elle permet une prise en charge multidisciplinaire ayant pour objectif l'amélioration des symptômes, de la qualité de vie et de la survie globale.

Les principaux examens pratiqués pour évaluer les comorbidités chez les patients BPCO sont les suivants:

- Mesure de la tension artérielle
- Numération de formule sanguine (NFS)
- Electrocardiogramme (ECG) et échographie transthoracique (ETT)

- Mesure du poids, tour de taille, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et dosage de l'albumine et de la pré albumine
- Taux sanguin de triglycérides, HDL cholestérol et glycémie à jeun.
- Questionnaire HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale).
- Radiographie du thorax.
- CAT(COPD Assessment Test).
- Densitométrie osseuse.

VIII.3 Evaluer l'impact des comorbidités :

L'impact des comorbidités chez les patients atteints de BPCO est encore mieux mis en évidence par l'étude des causes de mortalité de ces patients. D'après l'étude d'Anthonisen et coll, les principales causes de mortalité chez les patients ayant une BPCO modérée (VEMS initial 78%), après 14,5 ans de suivi, sont les maladies cardio-vasculaires et les cancers(12). L'étude TORCH (309) a suivi 6 184 patients atteints de BPCO modérée à sévère (VEMS<60 %) sur une période de 3 ans. Pendant cette période, 14,7 % patients sont décédés et les causes de décès ont été déterminées par un comité d'experts indépendants: il s'agit de causes liées à l'atteinte respiratoire (35%), des maladies cardiovasculaires (26%) et des cancers (21%).

IX. Gestion de la BPCO stable:

- La stratégie de gestion de la BPCO stable devrait être principalement basée sur l'évaluation individualisée des symptômes et le risque futur d'exacerbations.
- Tous les malades qui fument devraient être fortement encouragés et aidés à arrêter de fumer.
- Les principaux objectifs du traitement sont la réduction des symptômes et le risque futur d'exacerbations.
- La stratégie de gestion ne se limite pas aux traitements pharmacologiques et doit être complétée par des interventions non pharmacologiques appropriées.

IX.1. Introduction :

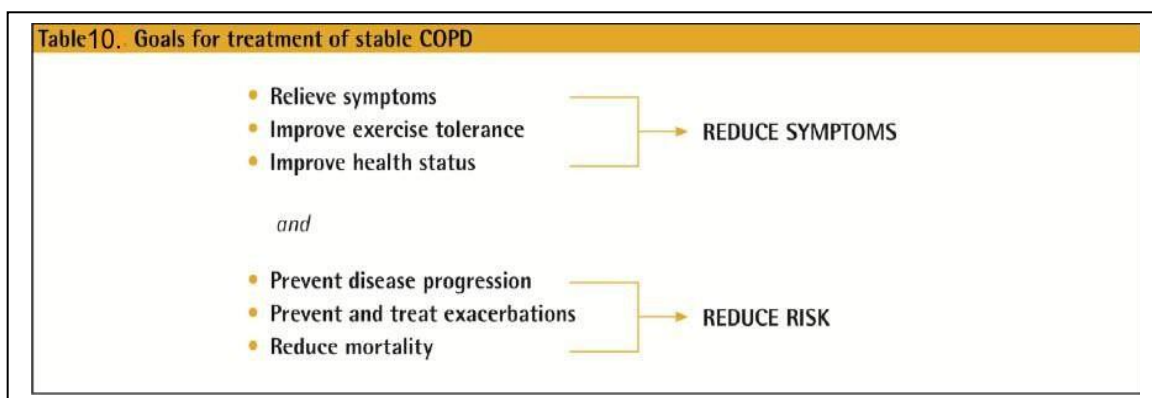
Une fois la BPCO diagnostiquée, une gestion efficace doit être fondée sur une évaluation individuelle afin de réduire les symptômes actuels et les risques futurs d'exacerbations (tableau 10).

GOLD propose une personnalisation du traitement en fonction du niveau des symptômes et du risque d'exacerbations de l'individu. La base de ces recommandations, qui proposent une approche organisée pour le traitement, est issue des données des essais contrôlés randomisés.

Il est crucial pour les patients atteints de BPCO de comprendre la nature de la maladie, les facteurs de risque pour sa progression, et le rôle des professionnels de la santé afin d'obtenir des résultats optimaux. En outre, les patients doivent recevoir des conseils généraux sur la vie saine, y compris l'alimentation, et encourager l'exercice physique chez les personnes atteintes de BPCO.

La surveillance continue doit comporter une évaluation continue de l'exposition aux facteurs de risque et la surveillance de la progression de la maladie, l'effet du traitement et d'éventuels effets indésirables, l'histoire des exacerbations et les comorbidités.

Tableau 10 : Buts du traitement de la BPCO stable :



IX.2. Identifier les expositions aux facteurs de risque :

L'identification et la réduction de l'exposition aux facteurs de risque sont importantes dans le traitement et la prévention de la BPCO. Le tabagisme est le plus couramment rencontré et facilement identifié pour la BPCO, et le sevrage tabagique devrait être encouragée en permanence pour toutes les personnes qui fument. La réduction de l'exposition personnelle aux poussières professionnelles, aux fumées, aux gaz, et aux polluants de l'air intérieur et extérieur, devrait également être abordée.

IX.2.1. Tabagisme

L'arrêt du tabagisme est une intervention essentielle pour tous les patients atteints de BPCO qui continuent à fumer. Les personnels de santé jouent un rôle central dans la prestation des messages de sevrage tabagique aux patients. Les patients atteints de BPCO qui fument devraient être encouragés à arrêter de fumer à chaque occasion.

Les fumeurs devraient bénéficier de conseils lors des tentatives de sevrage. Lorsque cela est possible, le patient doit être soumis à un programme de sevrage tabagique complet, intégrant des techniques de changement de comportement qui mettent l'accent sur l'amélioration de la motivation du patient et sur l'éducation des patients, et des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques. Les recommandations pour le sevrage tabagique sont résumées en étapes (302).

IX.2.1.1. Les étapes du sevrage

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

L'estimation de l'âge pulmonaire peut être un moyen clair pour sensibiliser et motiver un patient atteint de BPCO à entreprendre un sevrage tabagique. Le principe est de reporter la valeur du VEMS du patient mesuré sur la courbe du déclin de la fonction respiratoire (courbe de Fletcher) afin d'estimer l'âge réel des poumons du patient. Exemple : Un patient de 52 ans avec un VEMS de 70% (BPCO grade1) a un âge pulmonaire de 75 ans (131,132,146).

La deuxième étape comporte :

- L'évaluation du degré de dépendance à la nicotine à l'aide du test de Fagerström (annexe2), la recherche de co-addictions (alcool, cannabis, les médicaments) et de troubles psychiatriques (anxiété, dépression)
- Le sevrage proprement dit avec les nombreuses aides thérapeutiques à disposition dont l'utilisation dépend du score du test de Fagerström et d'éventuelles comorbidités.

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

IX.2.1.2. Les aides thérapeutiques

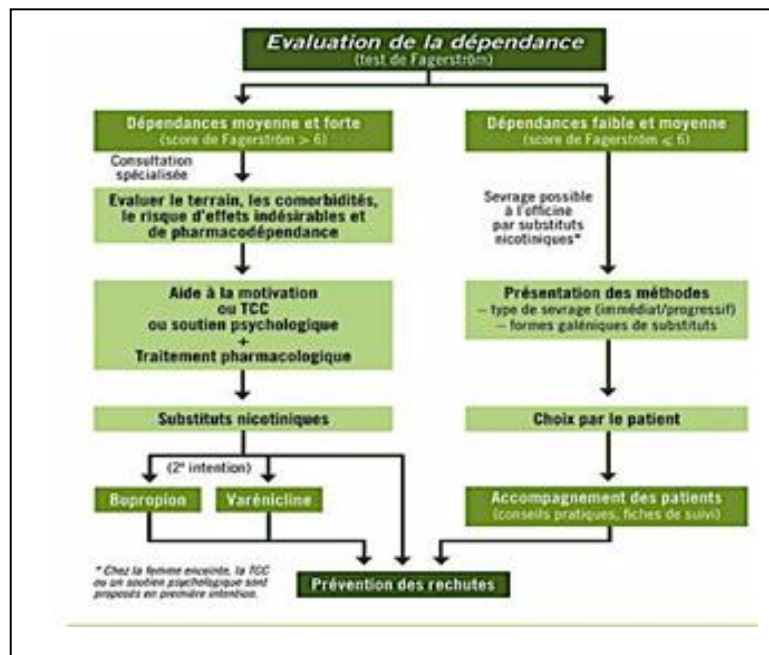


Figure 30. Les aides thérapeutiques au sevrage tabagique (302)

IX.2.1.2.1. Le traitement nicotinique de substitution (TNS)

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

Le choix de la dose constitue un facteur important de succès. Les taux de succès sont améliorés si les substituts nicotiniques apportent une quantité de nicotine proche de celle que le fumeur retirait de sa consommation de cigarettes (302).

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

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

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

IX.2.1.2.2. La varénicline (Champix®)

-Indication

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

-Mécanisme d'action :

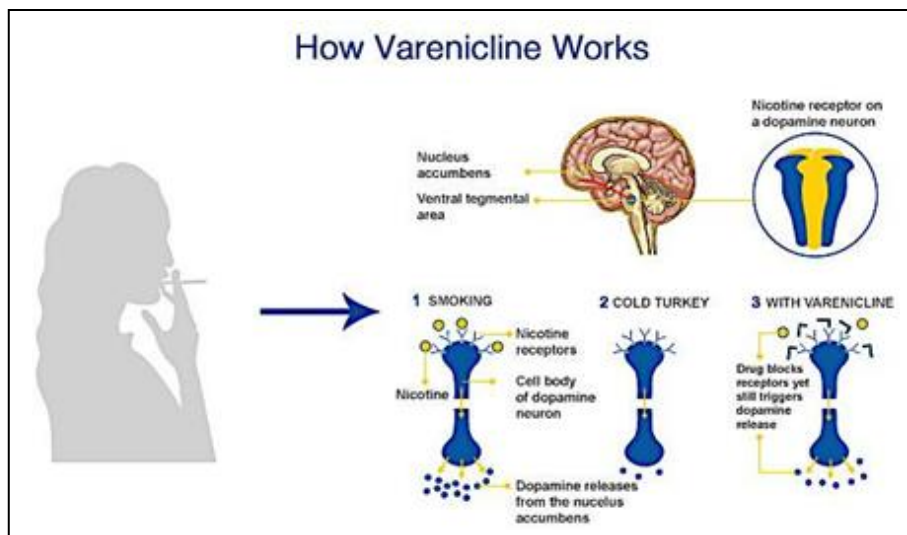


Figure 31. Mécanisme d'action de la varénicline (69)

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

-Posologie

Le traitement s'instaure à posologies progressives :

- 0,5 mg/jour pendant 3 jours puis
- 1 mg/jour pendant 4 jours puis
- 2 mg/jour pendant 12 semaines

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

-Effets indésirables et contre-indication

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

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

IX.2.1.3. Le bupropion (Zyban®)

-Indication

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

-Mécanisme d'action

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

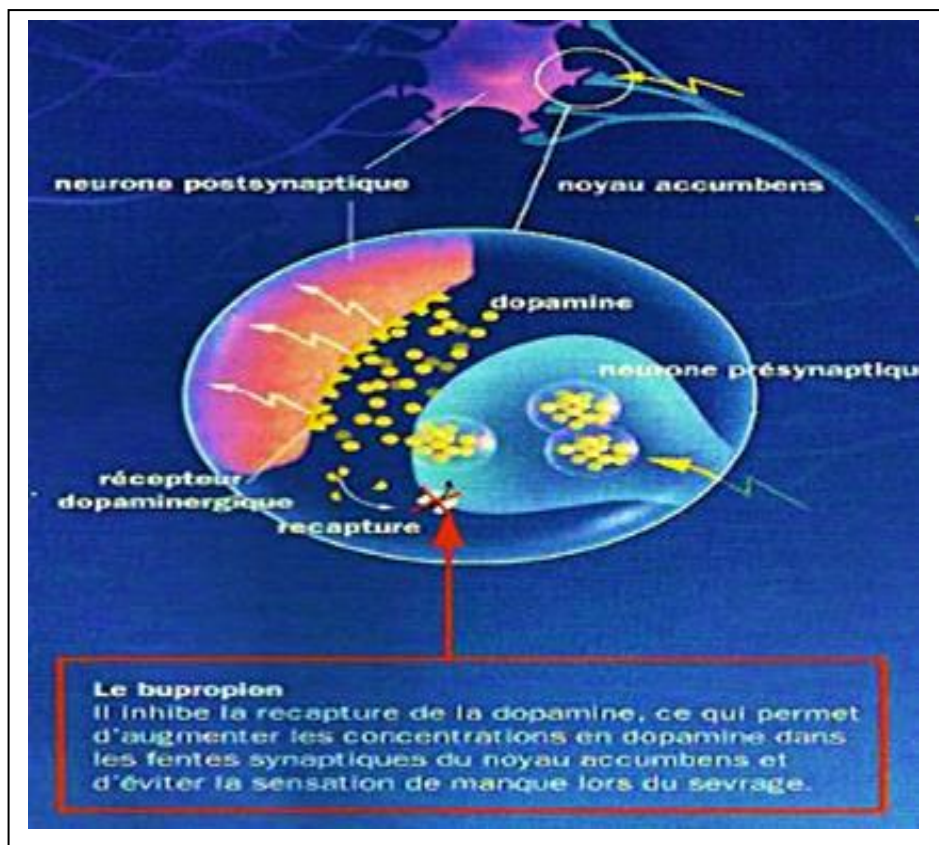


Figure 32. Mécanisme d'action du bupropion (302)

-Posologie

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

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

-Effets indésirables et modalités de prescription

Le bupropion induit fréquemment des troubles digestifs, une insomnie, une sécheresse buccale avec dysgueusies, des céphalées, des vertiges et de l'anxiété. Il peut aussi provoquer dans des rares cas de l'hypertension artérielle sévère et des crises convulsives. Ce dernier est l'effet indésirable le plus redouté.

Il est donc nécessaire de rechercher systématiquement chez tous les patients des facteurs de risque de convulsions qui abaissent le seuil épileptogène comme :

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

Et il est nécessaire de surveiller régulièrement la tension.

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

IX.2.1.4. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

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

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

IX.2.1.2.5. La place de la cigarette électronique :

La cigarette électronique est un dispositif à batterie dispersant sous forme de vapeur un liquide contenant un mélange de nicotine et de propylène-glycol (figure 33). De nombreuses concentrations en nicotine existent selon la recharge utilisée.

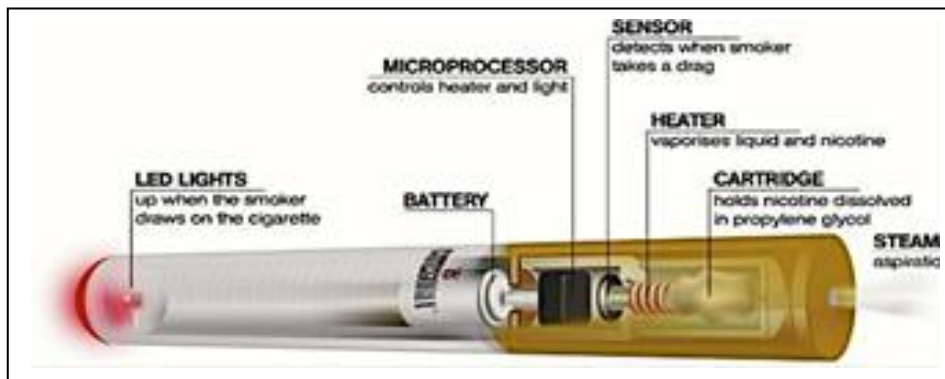


Figure 33. Mécanisme d'une cigarette électronique (302)

Les cigarettes électroniques ne sont pas recommandées dans l'aide au sevrage tabagique en raison de l'absence de données sur la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Mais la toxicité de la cigarette électronique étant moins forte que la cigarette, il n'est pas recommandé de décourager un fumeur qui a commencé à utiliser ce dispositif dans le but de s'arrêter de fumer (302).

IX.2.2. Pollution intérieure et extérieure :

Réduire le risque de pollution de l'air intérieur et extérieur est réalisable et nécessite une combinaison de politiques publiques, des ressources locales et nationales, des changements culturels, et des mesures de protection individuelles par les patients. La réduction de l'exposition à la fumée du combustible de la biomasse est un objectif essentiel pour réduire la prévalence de la BPCO dans le monde entier. Une ventilation efficace, cuisinières non polluantes sont réalisables et devraient être recommandées (303).

IXI.2.3. Exposition professionnelle :

Il n'existe pas d'études qui démontrent que les interventions visant à réduire les expositions professionnelles réduisent également la charge de la BPCO, mais il semble logique de conseiller aux patients d'éviter l'exposition à des irritants potentiels en cours si possible (57,59).

Les mesures visant à réduire l'exposition aux facteurs de risque sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Identification et réduction de l'exposition aux facteurs de risque :

Table 11. Identify and reduce risk factor exposure
<ul style="list-style-type: none"> Smoking cessation interventions should be actively pursued in all COPD patients (Evidence A). Efficient ventilation, non-polluting cooking stoves and similar interventions should be recommended (Evidence B). Clinicians should advise patients to avoid continued exposures to potential irritants, if possible (Evidence D).

IX.3. Traitement de la BPCO stable:

IX.3.1. Traitement pharmacologique :

Les thérapies pharmacologiques peuvent réduire les symptômes, le risque et la gravité des exacerbations, ainsi que d'améliorer l'état de santé et de la tolérance à l'exercice.

Les classes de médicaments couramment utilisés dans le traitement de la BPCO sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Points clés pour l'inhalation de médicaments sont donnés dans le tableau 12.

Points clés pour l'utilisation de bronchodilatateurs sont donnés dans le tableau 13.

Points clés pour l'utilisation d'agents anti-inflammatoires sont résumés dans le tableau 14.

Points clés pour l'utilisation de traitements pharmacologiques sont résumés dans le tableau 15.

Tableau 12 : points clés de l'inhalation :

Table 12. Key points for inhalation of drugs
<ul style="list-style-type: none"> The choice of inhaler device has to be individually tailored and will depend on access, cost, prescriber, and most importantly, patient's ability and preference. It is essential to provide instructions and to demonstrate the proper inhalation technique when prescribing a device, to ensure that inhaler technique is adequate and re-check at each visit that patients continue to use their inhaler correctly. Inhaler technique (and adherence to therapy) should be assessed before concluding that the current therapy requires modification.

Tableau 13 : points clés de l'utilisation des bronchodilatateurs :

Table 13. Key points for the use of bronchodilators
<ul style="list-style-type: none"> LABAs and LAMAs are preferred over short-acting agents except for patients with only occasional dyspnea (Evidence A). Patients may be started on single long-acting bronchodilator therapy or dual long-acting bronchodilator therapy. In patients with persistent dyspnea on one bronchodilator treatment should be escalated to two (Evidence A). Inhaled bronchodilators are recommended over oral bronchodilators (Evidence A). Theophylline is not recommended unless other long-term treatment bronchodilators are unavailable or unaffordable (Evidence B).

Tableau 14 : points clés de l'utilisation des anti-inflammatoires :

Table 14. Key points for the use of anti-inflammatory agents
<ul style="list-style-type: none"> • Long-term monotherapy with ICS is not recommended (Evidence A). • Long-term treatment with ICS may be considered in association with LABAs for patients with a history of exacerbations despite appropriate treatment with long-acting bronchodilators (Evidence A). • Long-term therapy with oral corticosteroids is not recommended (Evidence A). • In patients with exacerbations despite LABA/ICS or LABA/LAMA/ICS, chronic bronchitis and severe to very severe airflow obstruction, the addition of a PDE4 inhibitor can be considered (Evidence B). • In former smokers with exacerbations despite appropriate therapy, macrolides can be considered (Evidence B). • Statin therapy is not recommended for prevention of exacerbations (Evidence A). • Antioxidant mucolytics are recommended only in selected patients (Evidence A).

Tableau 15 : points clés de l'utilisation des autres traitements pharmacologiques :

Table 15. Key points for the use of other pharmacological treatments
<ul style="list-style-type: none"> • Patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency and established emphysema may be candidates for alpha-1 antitrypsin augmentation therapy (Evidence B). • Antitussives cannot be recommended (Evidence C). • Drugs approved for primary pulmonary hypertension are not recommended for patients with pulmonary hypertension secondary to COPD (Evidence B). • Low-dose long acting oral and parenteral opioids may be considered for treating dyspnea in COPD patients with severe disease (Evidence B). • Review understanding of treatment regimen.

IX.3.1.1. Les moyens thérapeutiques :

IX.3.1.1.1. Les bronchodilatateurs :

Les bronchodilatateurs représentent le principal traitement pharmacologique de la BPCO. Ils sont recommandés dans la prise en charge symptomatique de la BPCO soit à la demande pour soulager les symptômes soit de façon régulière en traitement de fond pour prévenir ou réduire les symptômes et les risques d'exacerbations. Leur principale cible est la dyspnée et ils sont indiqués dès lors que ce symptôme apparaît. Ils améliorent la tolérance à l'effort et ainsi la qualité de vie des patients en réduisant la limitation des débits expiratoires. Par contre les niveaux de preuve restent encore trop limités pour admettre leur effet important sur le ralentissement du déclin de la fonction respiratoire et sur l'amélioration de la survie des patients atteint de BPCO à long terme (225,304).

Il existe trois familles de bronchodilatateurs utilisées dans la BPCO : les bêta-2-agonistes, les anticholinergiques et les méthylxanthines. Ce sont les médicaments sous forme inhalée qui sont privilégiés du fait de leur bon rapport bénéfice/risque (121).

IX.3.1.1.1.1. Les bêta-2-agonistes

-Mécanisme d'action :

L'effet principal recherché des bêta-2-agonistes est la bronchodilatation (figure 34) qui permet d'augmenter le calibre de l'ensemble des voies aériennes bronchiques et ainsi de réduire la

limitation des débits bronchiques. D'autres effets moins marqués sont intéressants comme l'augmentation des battements ciliaires et la diminution de l'hyperréactivité bronchique. Tous ces effets sont dus à la stimulation des récepteurs β -2-adrénergiques.

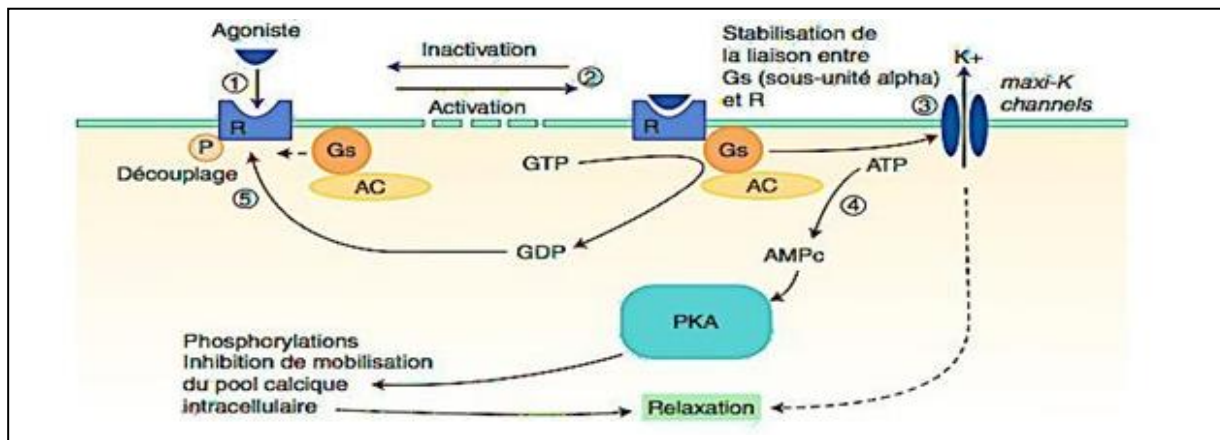


Figure 34. Mécanisme bronchodilatateur des agonistes bêta-2-adrénergiques (304)

R: récepteur ; P : phosphorylé ; Gs : protéine G stimulatrice ; AC : adénylate cyclase;

ATP : adénosine triphosphate ; GTP : guanosine triphosphate ; GPD : guanosine diphosphate ; PKA : protéine kinase A.

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

Ils sont administrés en première intention par voie inhalée car ils ont une meilleure efficacité, un délai d'action plus rapide et moins d'effets indésirables (liés à la stimulation des récepteurs β 1 et β 2 extra-pulmonaires).

-Bêta-2-agonistes de courte durée d'action

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

-Bêta-2-agonistes de longue durée d'action

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

Deuxième génération : l'indacatérol (Oslif®) :

□□□ Ses propriétés structurelles :

Comme pour ses prédécesseurs l'indacatérol est constitué d'une tête active et d'une queue lipophile mais sa structure moléculaire est légèrement différente (figure 35).

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

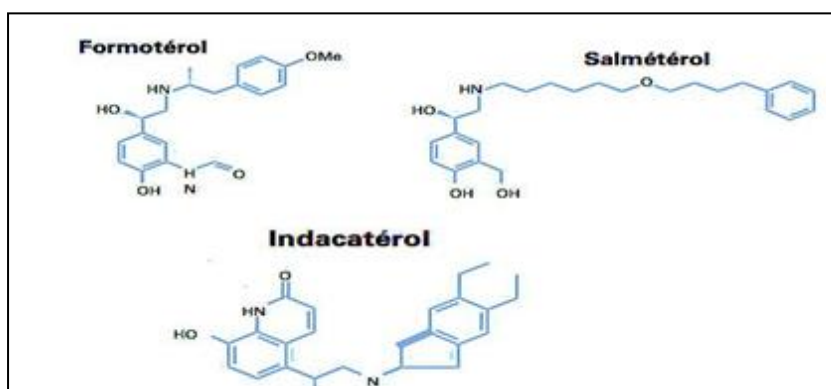


Figure 35. Structure moléculaire de l'indacatérol, du formotérol et du salmétérol (121)

La lipophilie de l'indacatérol est similaire à celle du salmétérol et du formotérol et pourtant la durée d'action de l'indacatérol est plus longue (24 heures). Cette différence serait due à une affinité plus importante de l'indacatérol pour les rafts lipidiques (figure 36). Ceux-ci sont des zones de la membrane cellulaire où les récepteurs β -2 sont regroupés et en contact rapprochés avec leurs protéines ou enzymes de transduction. Ce sont des espaces spécifiques qui conditionnent la durée d'action du médicament.

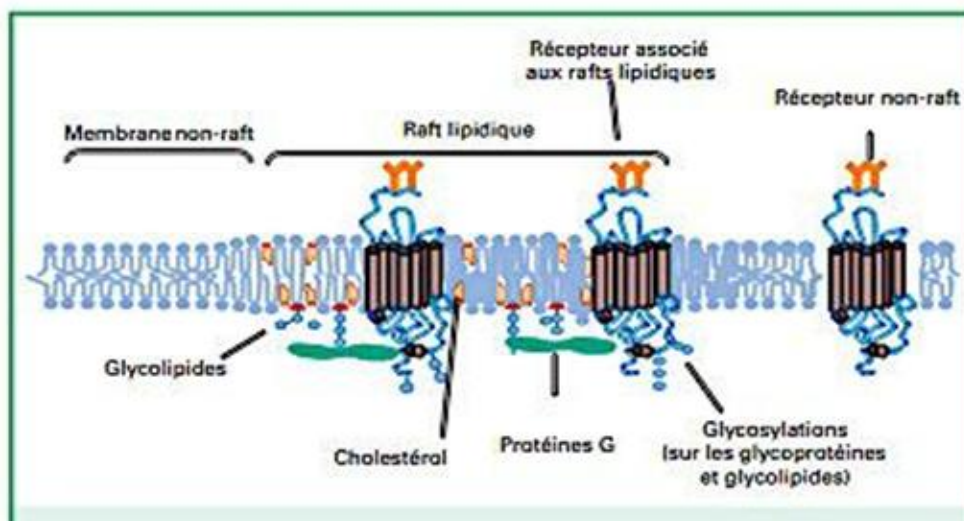


Figure 36. Récepteurs bêta-2-adrenergiques au sein de la membrane cellulaire (304)

□□□ **Son efficacité :**

Sur la fonction respiratoire (VEMS) :

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

Dans deux études randomisées en double aveugle, l'indacatérol (150 μ g 1 fois/j) a été comparé, en termes de VEMS (mesuré 24 heures après l'administration), au salmétérol (50 μ g 2 fois/j) et au tiotropium (18 μ g 1 fois/j) dans une population similaire. Après 3 mois de traitement, l'indacatérol a été significativement supérieur au salmétérol mais la différence n'a pas été cliniquement pertinente. Et l'indacatérol a été non inférieur au tiotropium mais la supériorité n'a pas été démontrée(57).

Sur les critères cliniques :

Ses études ont montré :

-Une amélioration de la qualité de vie avec une réduction du score SGRQ (Saint George's respiratory questionnaire) sous indacatérol par rapport au placebo avec une différence cliniquement pertinente.

-Un risque d'exacerbation diminuée de 25 à 30% sous indacatérol (150 ou 300 µg/j) par rapport au placebo.

L'efficacité de l'indacatérol, à la posologie de 150 µg à 300 µg en une seule prise quotidienne, sur la fonction respiratoire (VEMS) et les critères cliniques est nettement supérieure par rapport au placebo (service médical rendu (SMR) important) mais elle est la même par rapport aux autres bronchodilatateurs de longue durée d'action(57).

□□□ **Sa tolérance :**

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

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

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

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

IX.3.1.1.1.2. Les anticholinergiques

-Mécanisme d'action

Au niveau pulmonaire on a la présence de trois sous types de récepteurs muscariniques M1, M2 et M3 (figure 37) :

- Les récepteurs M1 se trouvent 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 (rétrocontrôle négatif).

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

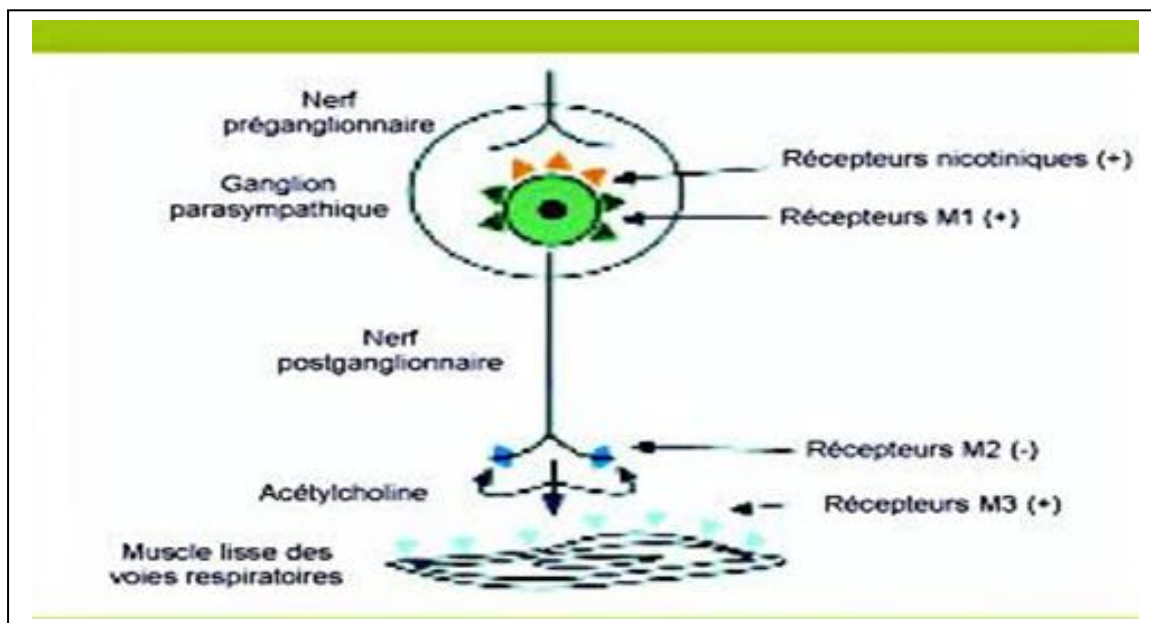


Figure 37. Les sous types de récepteurs muscariniques au niveau des bronches (255)

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

- Molécules/Posologies/Modes d'administration :

De courte durée d'action :

Sa durée d'action est de 4 à 6 heures obligeant la prise de plusieurs doses dans la journée.

Il est disponible sous plusieurs formes :

- Solution pour inhalation (Atrovent® flacon) à la posologie de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour.
- Poudre pour inhalation en association avec un bêta-2-agoniste le fénotérol dans

la spécialité Bronchodual® à la posologie de 1 à 2 bouffées 2 à 4 fois par jour.

- Solution pour nébulisation pour le traitement des poussées aiguës en association avec un bêta-2-mimétique de courte durée d'action (Atrovent® unidoses) à la posologie d'une dose toutes les 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient.

De longue durée d'action :

Le tiotropium (Spiriva®) est le premier anticholinergique de longue durée d'action commercialisé. Il maintient une bronchodilatation de 24 heures avec une seule prise par jour correspondant à une gélule de 18 µg de tiotropium par jour pour Spiriva Handihaler® et deux doses de 2,5 µg par jour pour Spiriva Respimat®. Cette durée d'action élevée est due à la demi-vie de dissociation plus longue pour les récepteurs M1 et M3 et plus courte pour les récepteurs M2(255).

Un nouveau anticholinergique de longue durée d'action le glycopyrronium sous le nom de Seebri® Breezhaler. Il a les mêmes propriétés pharmacocinétiques que le tiotropium. Il a une durée d'action de 24 heures.

Efficacité :

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

De nombreuses études cliniques randomisées, en double aveugle d'une durée de 1 à 12 mois ont montré l'efficacité du tiotropium sur l'amélioration du VEMS, la dyspnée, la qualité de vie et la réduction de la fréquence des exacerbations(57,59).

Tolérance :

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

cardiovasculaire, le tiotropium a été soupçonné d'augmenter le risque d'accidents vasculaires cérébraux ou d'accidents cardiaques.

IX.3.1.1.1.3. Les associations de bronchodilatateurs :

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

- *Bêta-2-agoniste de longue durée d'action + anticholinergique de courte durée d'action dans un même dispositif = Bronchodual® (annexe 5).* Ce médicament est indiqué dans le traitement du bronchospasme réversible et le traitement des exacerbations de la BPCO.

- *Bêta-2-agoniste de longue durée d'action (indacatérol) + anticholinergique de longue durée d'action (tiotropium) :* L'association est fréquemment réalisée en pratique car elle semblerait améliorer la qualité de vie des patients (effet thérapeutique additif) et le profil de sécurité des deux médicaments apparaît correct. Mais les études évaluant les bénéfices de cette association sur les symptômes et les exacerbations sur le long terme sont encore peu nombreuses et pas assez pertinentes.

IX.3.1.1.2. Les corticoïdes :

-Les molécules :

Les corticoïdes inhalés telle que la fluticasone.

Les corticoïdes par voie orale comme la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®) sont utilisées mais uniquement dans certaines exacerbations de BPCO sévères sur une durée courte ne dépassant pas 5 jours. Sur un long terme les bénéfices d'une corticothérapie orale sont nettement inférieurs aux risques.

-Efficacité et tolérance :

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

Les corticoïdes inhalés augmentent le risque de survenue d'infections respiratoires basses en particulier de pneumonies. Des effets indésirables ORL plus fréquents sont rencontrés comme une dysphonie, une raucité de la voie, une candidose. Ils entraînent aussi une fragilité cutanée et un ralentissement de la cicatrisation cutanée.

-Les dispositifs d'inhalation :

L'efficacité des traitements dans la BPCO ciblant les voies aériennes pulmonaires dépend des molécules utilisées mais aussi des systèmes d'administration de celles-ci (228).

-Les aérosols doseurs et leurs dérivés :

Le médicament, en suspension dans un gaz propulseur liquéfié sous pression de type hydrofluoroalkane (HFA-134a), est conditionné dans une cartouche métallique(228).

-Les inhalateurs de poudre sèche :

Les particules sont placées en suspension dans l'air sous l'action du mouvement inspiratoire du patient. Ils permettent d'éviter les problèmes de coordination main-poumon mais la quantité de médicament qui atteint les poumons va être influencée par le débit du flux inspiratoire. Et cela peut engendrer un problème de reproductibilité de la dose inhalée(228).

-L'inhalateur « soft mist » :

Le Respimat® est le seul inhalateur « soft mist ». Il contient le traitement à inhaler sous forme d'une solution stockée dans une cartouche cylindrique (Figure38) Un brumisat est émis de manière mécanique au moyen d'un ressort comprimé interne au dispositif permettant une inhalation indépendante de l'inspiration du patient (figure39). Mais il demande une certaine coordination main-poumon de la part du patient. Par rapport aux aérosols doseurs cette coordination est facilitée étant donné que le « brumisat » est émis lentement sur une durée prolongée. Cette diffusion lente et prolongée contribue aussi à un dépôt pulmonaire plus important et reproductible.

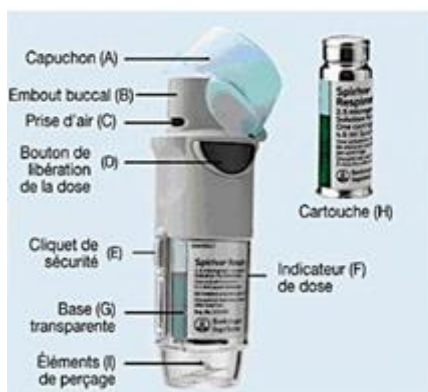


Figure 38. Inhalateur Respimat®
vue d'extérieur (106)

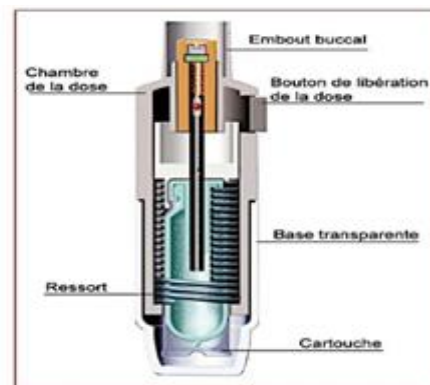


Figure 39. Inhalateur Respimat®
vue d'intérieur (106)

-Les nébuliseurs

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

IX.3.1.1.3. Les inhibiteurs spécifiques des phosphodiésterases type 4

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

Le roflumilast, anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe des inhibiteurs des phosphodiésterase-4, est un médicament par voie orale pris une fois par jour sans activité bronchodilatatrice directe. Le Roflumilast réduit les exacerbations modérées et sévères traitées par des corticostéroïdes systémiques chez les patients souffrant de bronchite chronique, sévère avec BPCO très sévère, et une histoire d'exacerbations(57). Les effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire sont également visibles lorsque le roflumilast est ajouté à bronchodilatateurs longue durée d'action, chez des patients qui ne sont pas contrôlés par la combinaison LABA / ICS(57).

Effets indésirables. Les inhibiteurs de la PDE4 ont plus d'effets indésirables que les médicaments inhalés pour la BPCO(57).

Les plus fréquents sont la diarrhée, les nausées, la perte d'appétit, la perte de poids, les douleurs abdominales, les troubles du sommeil et les maux de tête. Roflumilast doit également être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de dépression.

IX.3.1.1.4. Les antibiotiques :

► Des études anciennes concernant l'utilisation prophylactique, continue d'antibiotiques n'a eu aucun effet sur la fréquence des exacerbations dans la BPCO (57). Une étude qui a examiné l'efficacité de la chimioprophylaxie entreprise pendant les mois d'hiver sur une période de 5 ans a conclu qu'il n'y avait aucun avantage(57).

► Beaucoup d'études récentes ont montré que l'utilisation régulière de certains antibiotiques peut réduire le taux d'exacerbation(57).

► La clarithromycine (250 mg / jour ou 500 mg trois fois par semaine) ou érythromycine (500 mg deux fois par jour) pendant un an chez les patients sujets à faire des exacerbations ont réduit le risque d'exacerbations par rapport aux soins habituels(57).

Effets indésirables : l'utilisation de clarithromycine a été associée à une incidence accrue de résistance bactérienne, allongement de l'intervalle QT, et des tests auditifs avec facultés affaiblies(57).

IX.3.1.1.5. Les voies de recherche ciblant les molécules de l'inflammation

- *Les inhibiteurs du TNF-alpha* : les anticorps monoclonaux (infiximab et adalimumab) n'ont pas montré de résultats encourageants dans les essais thérapeutiques (228)

- *Les inhibiteurs du leucotriène B4* : le leucotriène B4 est un facteur chimiotactique des neutrophiles et il pourrait être inhibé par le blocage de son récepteur ou de sa synthèse par inhibition de la 5-lipoxygénase (228)

- *Les activateurs de la HDAC 2* : Selon certaines études la théophylline semblerait, à faible dose, avoir la capacité de restaurer l'activité de la HDAC 2 et donc de rendre les corticoïdes plus efficaces dans le traitement de l'inflammation de la BPCO. En effet, l'association corticoïdes et théophylline entraîne, chez les patients BPCO, une diminution de PNN et de l'IL-8 dans les expectorations. Mais de nouvelles études cliniques, contrôlées, randomisées, en double aveugle sont nécessaires afin de prouver que l'association corticoïdes et théophylline a un bénéfice clinique chez les patients atteints de BPCO (225,228).

- *Les inhibiteurs de chimiokines (anti-IL8), les antagonistes des récepteurs des chimiokines, les inhibiteurs de protéines kinases, les anti-protéases* sont en cours d'expérimentation (228).

IX.3.2. Algorithmes du traitement pharmacologique :

IX.3.2.1. Selon GOLD 2017 :

Un modèle a été proposé pour l'initiation, puis l'escalade ultérieure et / ou désescalade de la gestion pharmacologique de la BPCO selon l'évaluation individualisée des symptômes et le risque d'exacerbation, il est représentée à la figure 40.

Dans les versions antérieures du rapport GOLD, des recommandations ont été donnés qu'à titre thérapeutique initiale. Cependant, de nombreux patients atteints de BPCO sous traitement et avec des symptômes persistants après le traitement initial, ou moins souvent avec une résolution de certains symptômes qui peuvent par la suite exiger moins de traitements. Par conséquent,

GOLD a proposé l'escalade (et la désescalade) dans les stratégies thérapeutiques. Les recommandations sont basées sur l'efficacité des traitements.

Il convient de noter qu'il ya un manque de preuves directes soutenant les recommandations thérapeutiques pour les patients dans les groupes C et D

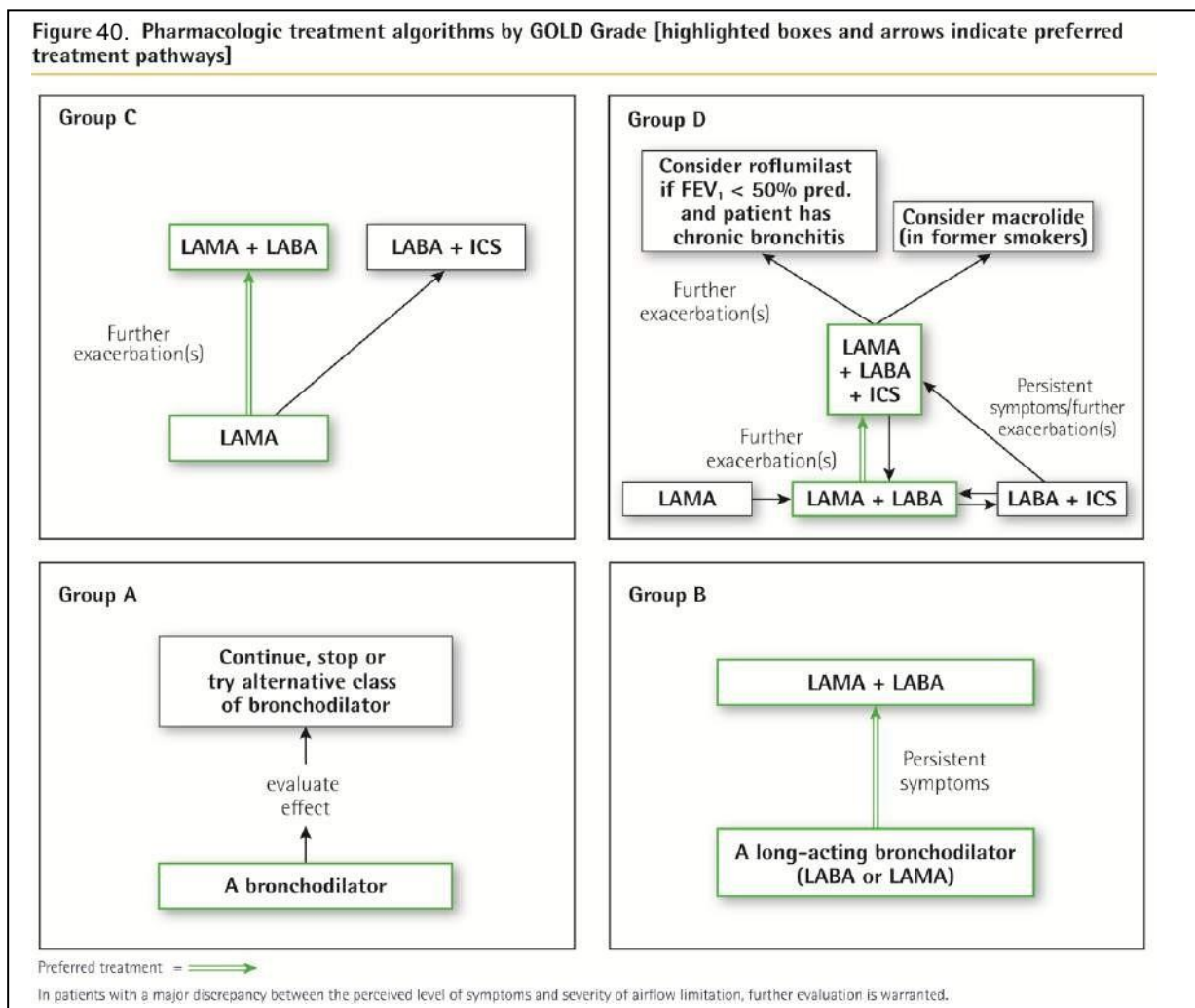


Figure 40:Algorithme du traitement pharmacologique 2017 :

Groupe A

- ▶ Tous les patients du groupe A devraient bénéficier d'un traitement bronchodilatateur en fonction de son effet sur la dyspnée. Cela peut être un court ou un bronchodilatateur à action prolongée.
- ▶ Ceci devrait être maintenue si un bénéfice symptomatique est documenté.

Groupe B

- ▶ Initialement, la thérapie de 1^{ère} intention devrait être composée d'un bronchodilatateur à action prolongée. Les bronchodilatateurs à action prolongée inhalés sont supérieurs aux bronchodilatateurs à action brève pris au besoin (304).
- ▶ Il n'y a aucune preuve de recommander une catégorie de bronchodilatateurs à action prolongée sur une autre pour le soulagement initial des symptômes chez ce groupe de patients. Chez le patient, le choix doit dépendre de la perception du soulagement des symptômes des patients.
- ▶ Pour les patients avec une dyspnée persistante en monothérapie, l'utilisation de deux bronchodilatateurs est recommandée.
- ▶ Si l'ajout d'un second bronchodilatateur n'améliore pas les symptômes, GOLD suggérait que le traitement pourrait comporter à nouveau un seul bronchodilatateur.
- ▶ Les patients du groupe B sont susceptibles d'avoir des comorbidités qui peuvent aggraver leur symptomatologie et le pronostic, ces possibilités doivent être étudiées.

Groupe C

- ▶ La thérapie initiale devrait être composée d'un bronchodilatateur à action prolongée unique. Testés, les LAMA étaient supérieurs aux LABA en matière de prévention des exacerbations, GOLD recommandait donc de commencer le traitement avec un LAMA dans ce groupe.
- ▶ Les patients avec des exacerbations persistantes pouvaient bénéficier de l'ajout d'un deuxième bronchodilatateur à action prolongée (LABA / LAMA) ou en utilisant une combinaison d'un bêta à action prolongée 2-agoniste et un corticostéroïde inhalé (LABA / ICS). Comme l'ICS augmente le risque de développer une pneumonie chez certains patients, le premier choix est LABA / LAMA.

Groupe D

- ▶ GOLD recommandait un traitement en commençant par une combinaison LABA / LAMA parce que:
 - Les études ont rapporté des résultats comme critères d'évaluation primaire des combinaisons LABA / LAMA, cette combinaison est supérieure par rapport aux substances seules. Si un seul bronchodilatateur est choisi comme traitement initial, un

LAMA est préférable pour la prévention des exacerbations basée sur la comparaison aux LABA.

- Une combinaison LABA / LAMA était supérieure à une combinaison LABA / ICS dans la prévention des exacerbations chez les patients du groupe D.
- Les patients du groupe D sont plus à risque de développer une pneumonie lors de la réception d'un traitement ICS.

► Chez certains patients un traitement initial avec LABA / ICS peut aussi être le premier choix. Ces patients peuvent avoir une histoire et / ou des résultats évocateurs de chevauchement BPCO de l'asthme. Un nombre élevé d'éosinophiles sanguins peuvent également être considérés comme un paramètre pour soutenir l'utilisation de l'ICS, bien que ce soit encore en débat.

► Pour les patients qui développent d'autres exacerbations avec la thérapie LABA / LAMA, GOLD proposait deux voies alternatives:

Escalade à LABA / LAMA / ICS.

Switch à LABA/ ICS. Cependant, rien ne prouve que le passage de LABA / LAMA aux LABA / ICS donne une meilleure prévention des exacerbations. Si le traitement LABA / ICS n'a pas un impact positif exacerbations / symptômes, un LAMA peut être ajouté.

► Pour les patients traités par LABA / LAMA / ICS et qui ont encore des exacerbations les options suivantes étaient envisagées:

Ajouter Roflumilast. Cela peut être indiqué chez les patients ayant un VEMS < 50% prédit et une bronchite chronique, particulièrement s'ils ont été hospitalisés pour une exacerbation l'année précédente.

Ajouter un macrolide. Les meilleures données probantes existaient pour l'utilisation de l'azithromycine. Le développement d'organismes résistants doit être pris en compte dans la prise de cette décision.

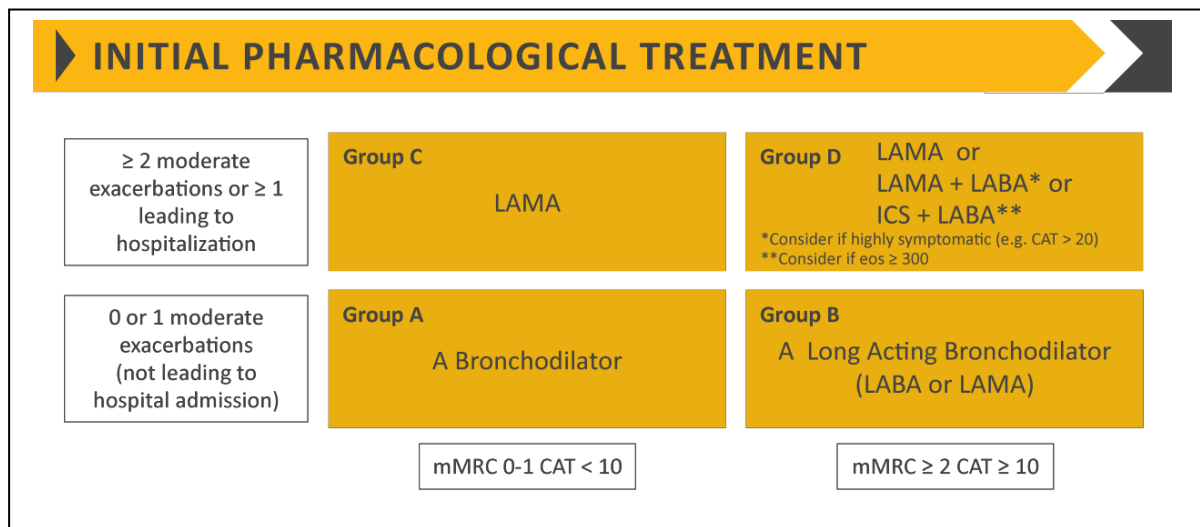
Arrêter les ICS. Un manque d'efficacité signalé, un risque élevé d'effets indésirables (y compris la pneumonie).

IX.3.2.2. Selon GOLD 2019 :

Un modèle pour l'initiation de la prise en charge pharmacologique de la BPCO selon l'évaluation individualisée des symptômes et le risque d'exacerbation suivant le schéma d'évaluation ABCD est affiché. Il y a un manque de preuves de haute qualité soutenant les

stratégies de traitement pharmacologique chez les patients atteints de BPCO nouvellement diagnostiqués. La figure ci-dessous est une tentative de fournir des directives cliniques en utilisant les meilleures données disponibles(57).

Figure 41 :Algorithme du traitement pharmacologique 2019 :



Abréviations: Eos: éosinophilie; mMRC: modified Medical Research Council.CAT: COPD Assessment Test.

Après la mise en œuvre de la thérapie, les patients devraient être réévalués pour atteindre les objectifs du traitement et l'identification des obstacles à la réussite du traitement. Après l'examen de la réponse du patient à l'initiation du traitement, des ajustements dans le traitement pharmacologique peuvent être nécessaires.

IX.3.3. Traitement non pharmacologique :

IX.3.3.1. Education et autogestion :

L'auto-management :l'éducation et l'encadrement par des professionnels de la santé devraient être une composante majeure du « modèle de soins chroniques» dans le cadre du système de prestation de soins de santé. Il permet aux patients de devenir des partenaires actifs dans leurs soins en cours est d'acquérir des connaissances et des compétences. Les sujets jugés appropriés pour un programme d'éducation doivent connaître : les effets du tabac ; des informations de base sur la BPCO ; approche générale des aspects thérapeutiques et spécifiques du traitement médical (médicaments et dispositifs d'inhalation); stratégies pour aider à minimiser la dyspnée, des conseils sur la nécessité de demander de l'aide; La prise de décision au cours des exacerbations; et les directives anticipées et les questions de fin de vie. L'intensité et le contenu de ces messages éducatifs varient en fonction de la gravité de la maladie du patient(57,59).

Il est important de reconnaître que l'éducation du patient seule ne change pas un comportement ou une motivation des patients, et elle n'a pas d'impact sur l'amélioration des performances à l'exercice ou de la fonction respiratoire, mais elle peut jouer un rôle dans l'amélioration des compétences, la capacité à faire face à la maladie et l'état de santé (200). Les patients peuvent avoir des séances de formation individuelles et / ou en groupe.

Le but de l'éducation autogestion est de motiver, engager et coacher les patients et d'adapter positivement leur comportement de santé et développer des compétences pour mieux gérer leur maladie.

Les médecins et les fournisseurs de soins de santé doivent aller au-delà de l'enseignement pur / approches de conseil-donnant pour aider les patients à apprendre et à adopter des compétences d'autogestion durable. En plus d'aborder les facteurs de risque comportementaux (comme le tabagisme, l'alimentation, l'exercice), l'autogestion doit impliquer les patients dans le suivi et la gestion des signes et des symptômes de leur maladie, être adhérent à un traitement (y compris aux médicaments et autres conseils médicaux), le maintien d'un contact régulier avec les fournisseurs de soins de santé, et de gérer les conséquences psychosociales.

L'évaluation des risques d'exacerbations, des besoins des patients, de leurs préférences et des objectifs personnels doivent guider la conception personnalisée du plan d'éducation de l'autogestion.

Basée sur les groupes GOLD, la conception personnalisée pourrait inclure (57,59):

- **Groupes A, B, C et D** : les facteurs de risque comportementaux, y compris le sevrage tabagique, maintenir ou augmenter l'activité physique, et assurer un sommeil suffisant et une alimentation saine.
- **Groupes B et D** : Apprendre à gérer eux-mêmes leur dyspnée, les techniques de conservation de l'énergie et les stratégies de gestion du stress.
- **Groupes C et D** : éviter les facteurs aggravants, le suivi et la gestion de l'aggravation des symptômes, ayant un plan d'action écrit et maintenir un contact régulier / communication avec un professionnel de la santé.
- **Groupe D** : discuter avec leurs fournisseurs de soins de santé des stratégies palliatives et des directives préalables de soins.

Les mesures non pharmacologiques pertinentes pour les groupes de patients A à D sont résumés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Les mesures non pharmacologiques pour les groupes de patients A à D.

Table 16. Non-pharmacologic management of COPD			
Patient group	Essential	Recommended	Depending on local guidelines
A	Smoking cessation (can include pharmacologic treatment)	Physical activity	Flu vaccination Pneumococcal vaccination
B-D	Smoking cessation (can include pharmacologic treatment) Pulmonary rehabilitation	Physical activity	Flu vaccination Pneumococcal vaccination

IX.3.3.2. Activité physique :

Il est prouvé que l'activité physique est diminuée chez les patients atteints de BPCO. Ceci conduit à une spirale descendante d'inactivité qui prédispose les patients à une qualité de vie réduite, une augmentation du taux d'hospitalisation et de mortalité. À ce titre, il y a eu un intérêt considérable dans la mise en œuvre des interventions de comportement ciblées dans le but d'améliorer l'activité physique qui devrait être encouragée (106). Cependant, la plupart des études publiées à ce jour fournissent peu d'indications, concernant les techniques, et les détails nécessaires (par exemple le type, la quantité, le calendrier et la méthode, les outils utilisés, les méthodes d'assurance qualité).

➤ Programmes de réhabilitation respiratoire :

Dans la prise en charge thérapeutique de la BPCO, la réhabilitation respiratoire comme les traitements pharmacologiques tient une place primordiale. Elle apporte autant de bénéfices que les traitements médicamenteux.

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

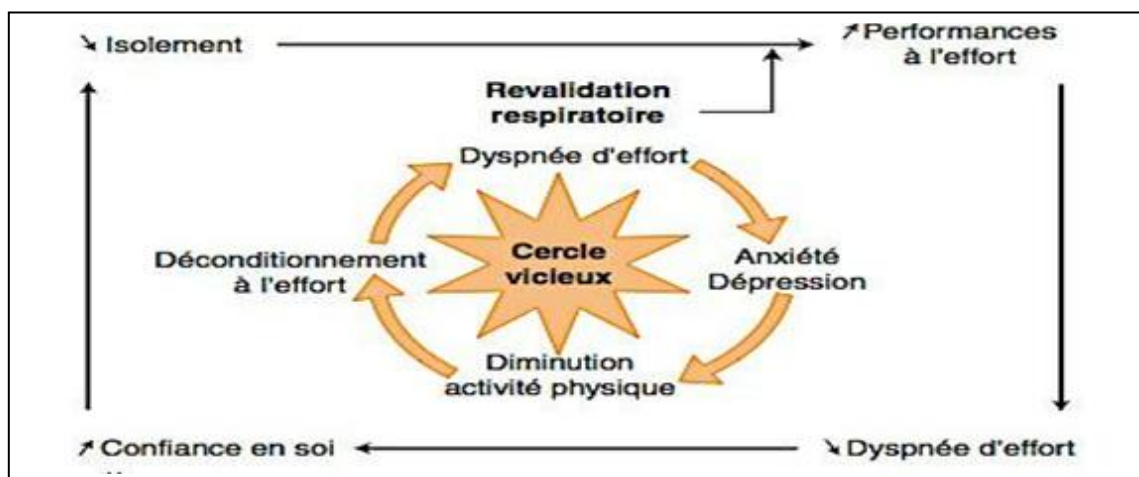


Figure 42. Rôle de la réhabilitation dans le cercle vicieux dyspnée /déconditionnement (106)

La réhabilitation respiratoire est recommandée chez tous les patients atteints de BPCO motivés, présentant une incapacité (dyspnée ou intolérance à l'exercice) et/ou un handicap respiratoire (réduction des activités sociales, professionnelles ou personnelles) malgré un traitement médicamenteux optimal (106).

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

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

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

Les patients avec des symptômes importants et risque d'exacerbations (Groupes B, C et D), devraient être encouragés à prendre part à un programme de réadaptation complet qui comprend l'établissement des objectifs du patient, conçus et exécutés de manière structurée, en tenant compte des caractéristiques de la BPCO de l'individu et ses comorbidités.

Les avantages diminuent avec le temps si l'activité et d'autres comportements adaptatifs positifs ne sont pas poursuivis, les patients devraient se voir offrir un programme d'entretien, ou au moins suffisamment pris en charge pour augmenter et maintenir l'activité physique dans la vie quotidienne.

➤ **L'entraînement physique :**

Une combinaison de charge constante à la réalisation d'intervalles avec l'entraînement en force fournit de meilleurs résultats que les deux méthodes seules.

La formation peut être accomplie soit par des programmes d'exercice continu ou par intervalles. Ces derniers impliquent que le patient devrait faire le même travail total, mais divisé en périodes d'exercices intenses, une stratégie utile lorsque la performance est limitée par d'autres comorbidités.

L'entraînement musculaire augmente la force des muscles inspiratoires, mais cela ne se traduit pas par de meilleures performances ou même une réduction de la dyspnée, sauf dans le cadre d'un programme de réhabilitation respiratoire (106).

➤ **Évaluation et le suivi :**

L'évaluation des résultats de chaque participant à un programme de réadaptation respiratoire devrait être fait pour rechercher les comportements inadaptés (y compris la motivation), les obstacles physique et psychiques à la formation, les objectifs, et de quantifier les gains et cibler les actions à améliorer.

Les évaluations doivent inclure:

1. Un examen physique complet.
2. Mesure de la spirométrie en post-bronchodilatation.
3. Évaluation de la capacité d'exercice.
4. Appréciation de l'état de santé et de l'impact des difficultés respiratoires.
5. L'évaluation de la force musculaire inspiratoire et expiratoire et la force des membres inférieurs chez les patients qui souffrent de l'atrophie musculaire.
6. Discussion sur les objectifs et les attentes individuelles des patients.

La tolérance à l'exercice peut être déterminée par le cycle ergométrique ou tapis roulant avec la mesure d'un certain nombre de variables physiologiques, y compris la consommation d'oxygène maximale, fréquence cardiaque maximale, et le travail effectué au maximum.

Il est important de ne pas limiter l'évaluation de ces seules mesures, mais recueillir des informations sur l'objectif ultime de chaque patient (résultats pertinents).

IX.3.3.3. Soutien nutritionnel :

Pour les patients BPCO souffrant de malnutrition, des suppléments nutritionnels sont recommandés. Ceci est basé sur les résultats de l'examen systématique des effets positifs sur le poids corporel, la masse grasse et la masse maigre lorsque la supplémentation est fournie aux patients atteints de BPCO (surtout si mal nourris) et lorsqu'elle est utilisée en tant que complément à la réalisation de l'exercice.

La quantité optimale et la durée de la supplémentation ne sont pas clairement établies. Les patients recevant une supplémentation nutritionnelle ont démontré des améliorations significatives par rapport à la valeur initiale pour le test de marche de 6 min.

IX.3.3.4. Vaccinations

La vaccination antigrippale est recommandée pour tous les patients atteints de BPCO.

Les vaccinations antipneumococciques PCV13 et PPSV23, sont recommandés pour tous les patients > 65 ans. Le PPSV23 est également recommandé pour les jeunes patients atteints de BPCO avec comorbidités importantes, y compris les maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (97,98,99).

IX.3.3.5. Oxygénothérapie (57) :

L'oxygénothérapie à long terme est indiquée pour les patients stables qui ont:

- PaO₂ égale ou inférieure à 7,3 kPa (55 mmHg) ou SaO₂ égale ou inférieure à 88%, avec ou sans hypercapnie confirmées deux fois sur une période de trois semaines; ou

- PaO₂ entre 7,3 kPa (55 mm Hg) et 8,0 kPa (60 mm Hg), ou SaO₂ de 88%, s'il existe des preuves de l'hypertension pulmonaire, œdème périphérique suggérant une insuffisance cardiaque congestive, ou une polyglobulie (hématocrite > 55%).

Une fois l'oxygénothérapie à long terme (OLD) instaurée, le patient doit être réévalué après 60 à 90 jours avec des gaz du sang artériel ou la saturation en oxygène pour déterminer si l'oxygène est thérapeutique et indiqué.

Un algorithme approprié pour la prescription de l'oxygène pour les patients atteints de BPCO est représenté sur la figure 43.

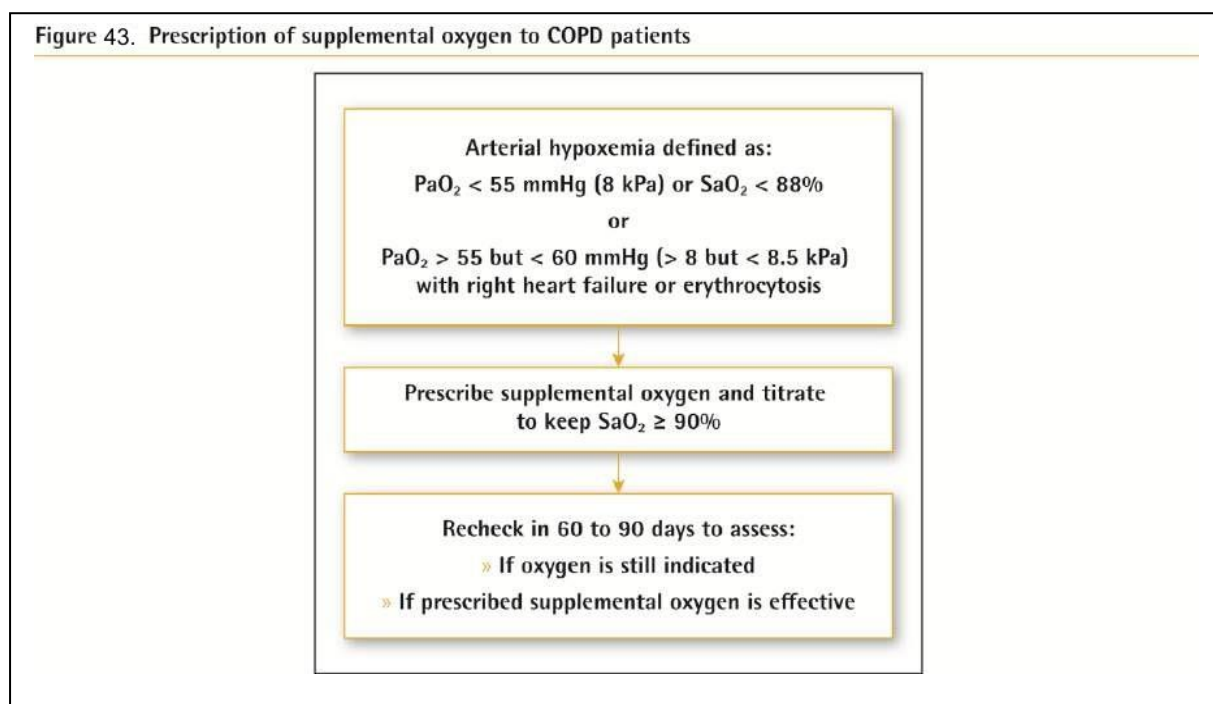


Figure 43 : Algorithme pour la prescription de l'oxygène pour les patients atteints de BPCO.

-Bénéfices

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

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

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

IX.3.3.6. Soutien ventilatoire

La VNI (ventilation non invasive) est parfois utilisée chez les patients atteints de BPCO stable très sévère. La VNI peut être considérée d'une certaine utilité dans un groupe sélectionné de patients, en particulier chez les personnes atteintes d'hypercapnie diurne marquée et en cas d'hospitalisation récente (118). Cependant, chez les patients atteints à la fois de BPCO et d'apnée obstructive du sommeil il y a des indications claires pour continuer la pression positive des voies aériennes (CPAP).

IX.3.3.7. Bronchoscopie et la chirurgie interventionnelle :

- Les patients sélectionnés souffrant d'emphysème hétérogène ou homogène avec une hyperinflation importante avec des soins médicaux optimisés, les modes chirurgicaux ou bronchoscopiques de réduction de volume pulmonaire (par exemple, les valves endobronchiques à sens unique) peuvent être envisagés (120).
- Pour les patients sélectionnés avec un grand bullage, une bullectomie chirurgicale peut être envisagée.
- Les patients sélectionnés avec la BPCO très sévère et sans contre-indications pertinentes, la transplantation pulmonaire peut être envisagée.

Choisir entre la réduction de volume pulmonaire endobronchique (placement de bobines ou de valves endobronchiques) ou la résection chirurgicale (chirurgie de réduction du volume pulmonaire) pour traiter l'hyperinflation chez un patient emphysémateux dépend d'un certain nombre de facteurs. Ceux-ci comprennent: l'étendue et la structure de l'emphysème ; la présence de ventilation collatérale interlobaire mesurée par l'évaluation physiologique (occlusion d'un ballon endoscopique et l'évaluation du débit); compétences locales dans l'exécution des gestes chirurgicaux; et les préférences des patients et des fournisseurs.

Encore une fois la présence de ventilation collatérale interlobaires est importante dans le choix de valve endobronchique ou d'une thérapie de bobine pulmonaire comme l'intervention de

choix. Un algorithme représentant un aperçu des différentes interventions est illustré à la figure 44.

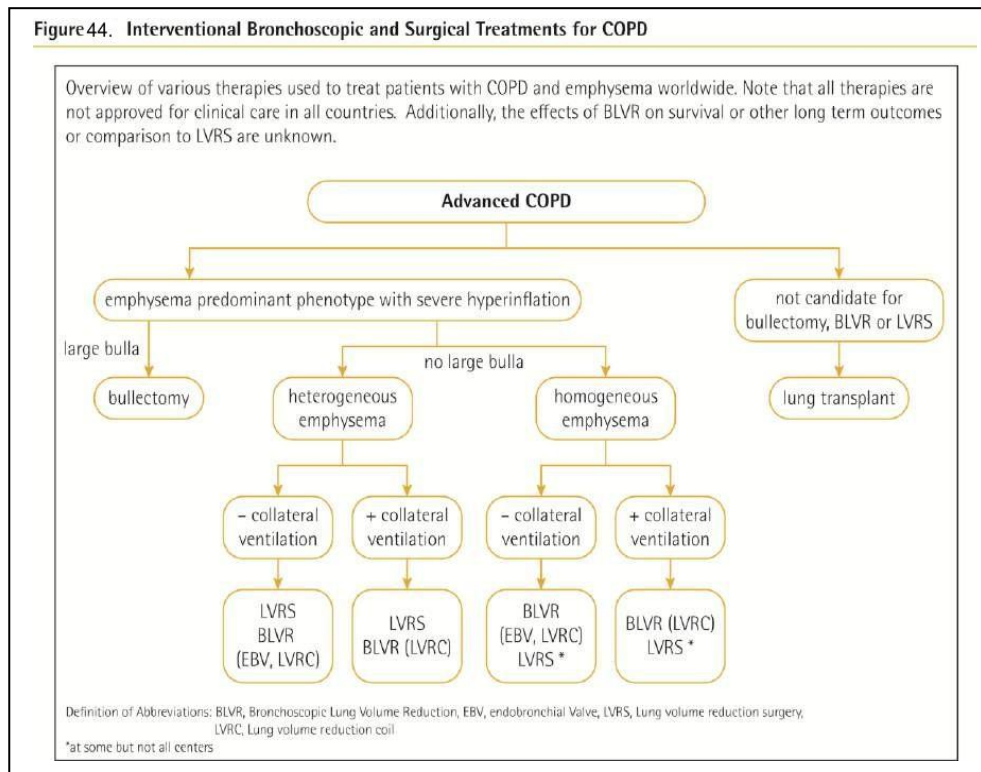


Figure 44 : Algorithme des différentes interventions bronchoscopiques et chirurgicales dans la BPCO.

- Les critères pour la transplantation pulmonaire comprennent : une BPCO avec une maladie progressive, le malade n'est pas un candidat à une réduction du volume pulmonaire endoscopique ou chirurgical, l'indice BODE de 5 à 6, $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ ou $6,6 \text{ kPa}$ et / ou $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ou 8 kPa , et $\text{VEMS} < 25\%$ prédit. Les critères pour l'inscription comprennent un des éléments suivants: indice de BODE > 7 , $\text{VEMS} < 15\text{-}20\%$ prédit, trois ou plus d'exacerbations sévères au cours de l'année précédente, une exacerbation sévère avec une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique ou modérée, l'hypertension pulmonaire sévère (133). La figure 45 résume ces différents traitements non pharmacologiques.

Table 45. Key points for the use of non-pharmacological treatments
Education, self-management and pulmonary rehabilitation
<ul style="list-style-type: none"> • Education is needed to change patient's knowledge but there is no evidence that used alone it will change patient behavior. • Education self-management with the support of a case manager with or without the use of a written action plan is recommended for the prevention of exacerbation complications such as hospital admissions (Evidence B). • Rehabilitation is indicated in all patients with relevant symptoms and/or a high risk for exacerbation (Evidence A). • Physical activity is a strong predictor of mortality (Evidence A). Patients should be encouraged to increase the level of physical activity although we still don't know how to best insure the likelihood of success.
Vaccination
<ul style="list-style-type: none"> • Influenza vaccination is recommended for all patients with COPD (Evidence A). • Pneumococcal vaccination: the PCV13 and PPSV23 are recommended for all patients > 65 years of age, and in younger patients with significant comorbid conditions including chronic heart or lung disease (Evidence B).
Nutrition
<ul style="list-style-type: none"> • Nutritional supplementation should be considered in malnourished patients with COPD (Evidence B).
End of life and palliative care
<ul style="list-style-type: none"> • All clinicians managing patients with COPD should be aware of the effectiveness of palliative approaches to symptom control and use these in their practice (Evidence D). • End of life care should include discussions with patients and their families about their views on resuscitation, advance directives and place of death preferences (Evidence D).
Treatment of hypoxemia
<ul style="list-style-type: none"> • In patients with severe resting hypoxemia long-term oxygen therapy is indicated (Evidence A). • In patients with stable COPD and resting or exercise-induced moderate desaturation, long term oxygen treatment should not be routinely prescribed. However, individual patient factors may be considered when evaluating the patient's needs for supplemental oxygen (Evidence A). • Resting oxygenation at sea level does not exclude the development of severe hypoxemia when travelling by air (Evidence C).
Treatment of hypercapnia
<ul style="list-style-type: none"> • In patients with severe chronic hypercapnia and a history of hospitalization for acute respiratory failure, long term non-invasive ventilation may be considered (Evidence B).
Intervention bronchoscopy and surgery
<ul style="list-style-type: none"> • Lung volume reduction surgery should be considered in selected patients with upper-lobe emphysema (Evidence A). • Bronchoscopic lung volume reduction interventions may be considered in selected patients with advanced emphysema (Evidence B). • In selected patients with a large bulla surgical bullectomy may be considered (Evidence C). • In patients with very severe COPD (progressive disease, BODE score of 7 to 10, and not candidate for lung volume reduction) lung transplantation may be considered for referral with at least one of the following: (1) history of hospitalization for exacerbation associated with acute hypercapnia ($P_{CO_2} > 50$ mm Hg); (2) pulmonary hypertension and/or cor pulmonale, despite oxygen therapy; or (3) $FEV_1 < 20\%$ and either $DLCO < 20\%$ or homogenous distribution of emphysema (Evidence C).

Figure 45 :Points clés des traitements non pharmacologiques:

IX.3.3.8. Traitement des troubles et comorbidités associées(57) :

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

- Le traitement des troubles anxieux et dépressifs doit privilégier l'utilisation des produits les moins déprimeurs du système ventilatoire et les moins sédatifs . Pour les anxiolytiques, les benzodiazépines sont à éviter. La buspirone (Buspar®) est un anxiolytique à privilégier. Pour les antidépresseurs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (comme la fluoxétine (Prozac®), la paroxétine (Derogat®)), ayant très peu d'effet sédatif et cardiaque, sont à privilégier.

Il faut être très prudent en cas d'insuffisance respiratoire chronique. Une surveillance clinique et gazométrique s'impose.

- Dans le traitement de la douleur, la codéine et la morphine sont théoriquement contre-indiquées car elles entraînent une dépression du système respiratoire. Mais il est parfois préférable d'y avoir recours sous surveillance étroite devant une douleur intense qui persiste car celle-ci peut entraîner une hypoventilation et une insuffisance respiratoire aiguë.

- L'utilisation de bêta-bloquants est théoriquement contre-indiquée car ils peuvent aggraver l'obstruction bronchique et diminuer l'efficacité des bêta-2-adrenergiques. Mais, en cas de troubles cardiovasculaires élevés, les bêta-bloquants peuvent être utilisés en privilégiant les bêta-bloquants cardiosélectifs. Une concertation entre le cardiologue et le pneumologue est indispensable.

- Dans le traitement de l'hypertension pulmonaire, seule la supplémentation en oxygène est efficace sur la survie des patients BPCO. En cas d'insuffisance cardiaque droite avec syndrome oedémateux les diurétiques peuvent être utilisés avec surveillance rigoureuse de la fonction rénale et du bilan hydroélectrolytique car il y' a des risques d'hypovolémie pouvant entraîner une alcalose métabolique et aboutir à une hypoventilation.

IX.3.3.9. Fin de vie et les soins palliatifs :

L'objectif des soins palliatifs est de soulager la souffrance des patients et de leurs familles par l'évaluation complète et le traitement des symptômes physiques, psychosociaux et spirituels vécus par les patients.

Les patients souffrant d'une maladie chronique limitant la vie comme la BPCO doivent être informés que, s'ils deviennent gravement malades, eux ou leur famille peuvent être dans une position où ils auraient besoin de décider si des soins intensifs seront acceptés, et s'ils sont prêts à accepter la charge d'un tel traitement.

Les cliniciens devraient élaborer et mettre en œuvre des méthodes pour aider les patients et leurs familles à faire des choix éclairés qui sont compatibles avec les valeurs des patients. Approches simples, structurées pour faciliter ces conversations peuvent contribuer à améliorer la fréquence et la qualité de la communication médecin/malade.

IX.3.4. Monitoring et suivi :

Le suivi des patients atteints de BPCO est essentiel. La fonction pulmonaire peut s'aggraver au fil du temps, même avec les meilleurs soins disponibles. Les symptômes, les exacerbations et

des mesures objectives de la limitation du débit d'air doivent être surveillés pour éventuellement modifier la gestion et identifier les complications et / ou les comorbidités qui peuvent se développer. Sur la base de la littérature actuelle, l'autogestion ou la surveillance de routine complète n'a pas démontré les avantages à long terme sur l'état de santé, par les soins habituels seuls des patients atteints de BPCO en médecine générale (134).

IX.3.4.1. Suivi de la progression et le développement des complications et/ou comorbidités:

Le déclin du VEMS doit être suivi par une spirométrie au moins une fois par an pour identifier les patients qui sont en déclin rapide, bien que d'autres paramètres de la fonction pulmonaire qui reflètent le transfert de l'hyperinflation et des gaz peuvent également être informatifs.

Le test de marche de 6 minutes fournit des informations supplémentaires en ce qui concerne le pronostic. La mesure d'oxygénation au repos dans un échantillon de gaz du sang artériel peut aider à identifier les patients qui bénéficieront de l'oxygène supplémentaire pour améliorer les symptômes et la survie chez les personnes souffrant d'hypoxémie de repos.

- **Les symptômes :** A chaque visite, des informations sur les symptômes depuis la dernière visite doivent être recueillies, y compris la toux et les expectorations, la dyspnée, l'asthénie, la limitation de l'activité, et des troubles du sommeil. Des questionnaires tels que le test d'évaluation de la BPCO (CAT) peut être utilisé; les tendances et les changements sont plus précieux que des mesures uniques.
- **Les exacerbations :** la fréquence, la gravité, les causes probables des exacerbations doivent être surveillées (143). Le volume des expectorations et la présence ou l'absence de purulence des expectorations devraient être notés. Les hospitalisations doivent être documentées, y compris l'installation, la durée du séjour, et toute utilisation de soins intensifs ou une assistance ventilatoire mécanique.
- **Imagerie :** s'il y a une nette aggravation des symptômes, l'imagerie peut être indiquée. Lorsque les exacerbations sont à plusieurs reprises caractérisées par des expectorations purulentes, des bronchectasies doivent être recherchées.
- **A chaque visite,** l'état actuel du tabagisme et l'exposition à la fumée doivent être déterminés suivis par des mesures appropriées.

➤ **Pharmacothérapie et autres traitements médicaux :**

Afin d'ajuster la thérapie appropriée de la maladie qui progresse, chaque visite de suivi devrait inclure une discussion sur le schéma thérapeutique actuel. Le suivi devrait se concentrer sur:

- Les doses de médicaments prescrits.
- L'adhésion au régime.
- Techniques d'inhalation.
- Efficacité du régime actuel.

➤ **Comorbidités :**

Les symptômes qui peuvent indiquer l'aggravation ou le développement d'une autre condition concomitante comme l'apnée obstructive du sommeil, insuffisance cardiaque congestive, une maladie cardiaque ischémique, etc., doivent être enregistrés et une approche de leur évaluation et de leur traitement sera adoptée. Par conséquent, la surveillance est recommandée pour l'insuffisance cardiaque, maladie cardiaque ischémique, troubles du rythme, l'ostéoporose, la dépression / l'anxiété et le cancer du poumon.

IX.3.4.2. Suivi des interventions chirurgicales chez le patient BPCO :

Généralement, les complications pulmonaires post-opératoires sont aussi importantes et communes que les complications cardiaques post-opératoires et, par conséquent, elles sont un élément clé du risque accru posé par la chirurgie chez les patients atteints de BPCO. Les facteurs clés qui peuvent contribuer au risque comprennent le tabagisme, mauvais état de santé, l'âge, l'obésité, et la gravité de la BPCO. Une définition complète des complications pulmonaires post-opératoires ne devrait comprendre que les grandes complications respiratoires pulmonaires, à savoir les infections pulmonaires, atélectasie et / ou la restriction, qui se traduisent tous potentiellement par un échec et une aggravation de la BPCO (144).

L'augmentation du risque de complications pulmonaires postopératoires chez les patients atteints de BPCO peut varier en fonction de la gravité de la BPCO, bien que le site chirurgical soit le facteur prédictif, le risque le plus important augmente à mesure que l'incision se rapproche du diaphragme. Les derniers rapports concluent que l'anesthésie péridurale ou de la colonne vertébrale a un risque plus faible que l'anesthésie générale, bien que les résultats ne sont pas tout à fait uniformes.

Pour prévenir les complications pulmonaires postopératoires, les patients atteints de BPCO stable cliniquement symptomatique et / ou avec une capacité d'exercice limitée doivent être traités médicalement de manière intensive avant la chirurgie, avec toutes les mesures déjà bien établies pour les patients atteints de BPCO stable qui ne sont pas sur le point de subir une intervention

chirurgicale. La présence de comorbidités, en particulier des anomalies cardiaques, devrait être systématiquement évaluée et traitée avant toute intervention chirurgicale majeure.

Pour la résection pulmonaire: les facteurs de risque individuels du patient doivent être identifiés par l'anamnèse minutieuse, y compris l'examen physique, la radiographie pulmonaire, et des tests de la fonction pulmonaire.

Le risque de complications post-opératoires de la résection pulmonaire semble augmenter chez les patients ayant une fonction pulmonaire post-opératoire prédite diminuée (VEMS ou DLCO <30 à 40% prédit) ou la capacité d'effort ($\text{pic VO}_2 < 10 \text{ ml / kg / min}$ ou de 35% prédit). La décision finale de poursuivre la chirurgie doit être faite après discussion avec le chirurgien, le pneumologue, clinicien principal, et le patient. La chirurgie doit être reportée si le patient présente une exacerbation(57).

X. Gestion des exacerbations:

Les exacerbations sont définies comme une aggravation aiguë des symptômes respiratoires qui impose un traitement supplémentaire (57,59).

Elles sont classées comme suit:

- Légère (traité avec des bronchodilatateurs de courte durée d'action SABA)
- Modérée (traités avec les SABA ainsi que des antibiotiques et / ou des corticostéroïdes par voie orale)
- Sévère (le patient nécessite une hospitalisation ou une visite au poste d'urgence).

L'exacerbation sévère peut également être associée à une insuffisance respiratoire aiguë.

Les exacerbations de la BPCO sont des événements importants dans la gestion de celle-ci, du fait de leur impact négatif sur l'état de santé, les taux d'hospitalisation et de réadmission, et leurs effets néfastes sur la progression de la maladie. Les exacerbations sont des événements complexes habituellement associés à une inflammation accrue des voies respiratoires, augmentation de la production de mucus et d'un piégeage d'air marqué. Ces changements contribuent à une augmentation de la dyspnée, principal symptôme d'une exacerbation. D'autres symptômes comprennent une augmentation de la purulence des expectorations et de leur volume, ainsi que la toux. Les exacerbations doivent être différenciées sur le plan clinique d'autres événements tels que le syndrome coronarien aigu, aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive, l'embolie pulmonaire et la pneumonie.

La présentation clinique de l'exacerbation de la BPCO est hétérogène, les recommandations GOLD proposent la classification suivante.

Exacerbation sans insuffisance respiratoire: Fréquence respiratoire: 20-30 cycles par minute; aucune utilisation des muscles respiratoires; aucun changement dans l'état mental; hypoxémie améliorée avec l'oxygène supplémentaire donné par l'intermédiaire d'un masque à oxygène inspiré de 28-35% (FiO₂); aucune augmentation de la PaCO₂.

Exacerbation avec une insuffisance respiratoire – sans risque vital: Fréquence respiratoire > 30 cycles par minute; en utilisant les muscles respiratoires accessoires; aucun changement de l'état mental; hypoxémie améliorée avec l'oxygène supplémentaire via masque 25-30% FiO₂; hypercapnie PaCO₂ inchangées par rapport aux valeurs initiales ou élevée 50-60 mmHg.

Exacerbation avec insuffisance respiratoire - pronostic vital mis en jeu: Fréquence respiratoire > 30 cycles par minute; en utilisant les muscles respiratoires accessoires; des changements aigus de l'état mental; hypoxémie non améliorée avec un supplément d'oxygène par l'intermédiaire d'un masque ou nécessitant une FiO₂ > 40%; hypercapnie avec une PaCO₂ augmentée par rapport à l'état de base ou élevée > 60 mm Hg ou la présence d'une acidose (pH ≤ 7,25).

- Les exacerbations de la BPCO peuvent être déclenchées par plusieurs facteurs. Les causes les plus fréquentes sont les infections des voies respiratoires.
- L'objectif du traitement des exacerbations de la BPCO est de minimiser l'impact négatif de l'exacerbation actuelle et de prévenir les événements ultérieurs, leur gestion repose sur :
- Les bêta₂mimétiques inhalés de courte durée d'action, avec ou sans anticholinergiques de courte durée d'action, sont recommandés comme les bronchodilatateurs initiaux pour traiter une exacerbation aiguë.

La recommandation de première intention est l'augmentation des doses ou de la fréquence des bronchodilatateurs de courte durée d'action jusqu'à l'amélioration des symptômes.

L'administration de bronchodilatateurs de courte durée d'action par nébulisation est souvent recommandée car elle demande moins de coopération du patient au niveau respiratoire.

L'association de bronchodilatateurs est envisagée si les symptômes ne s'améliorent pas.

- Principale thérapie : les bronchodilatateurs de longue durée d'action devraient être lancés le plus tôt possible avant la sortie de l'hôpital.
- La corticothérapie systémique peut améliorer la fonction pulmonaire (VEMS), l'oxygénation et de raccourcir le temps de récupération et la durée d'hospitalisation.

Les corticoïdes par voie systémique peuvent être utilisés pour une durée de 5 jours avec des doses faibles, de l'ordre de 30- 40mg /jour de prédnisone recommandation A(59). Il n'y a pas d'intérêt à mettre des doses plus élevées.

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les voies IV et orale.

Compte tenu de la faible durée de traitement, il n'est pas recommandé de l'arrêter de façon dégressive.

La répétition de cures courtes de corticoïdes systémiques peut conduire à des effets secondaires systémiques, à prendre en compte dans la réflexion bénéfice-risque.

- Les antibiotiques, lorsqu'ils sont indiqués, peuvent réduire le risque de rechute précoce, l'échec du traitement, et la durée d'hospitalisation. La durée du traitement doit être de 5-7 jours. L'antibiothérapie n'est pas systématique. Il est nécessaire de rappeler que l'antibiothérapie n'est bénéfique que pour une partie de patients exacerbés. L'étiologie bactérienne constitue une des étiologies des exacerbations.
- Les méthylxanthines ne sont pas recommandés en raison de leurs effets secondaires accrus.
- La ventilation non invasive devrait être le premier mode de ventilation utilisé chez les patients atteints de BPCO avec une insuffisance respiratoire aiguë qui n'ont pas de contre-indications absolues, car elle améliore les échanges gazeux, réduit le travail de la respiration et la nécessité d'intubation, diminue la durée d'hospitalisation et améliore la survie.
- Les anticoagulants au cours des exacerbations de BPCO : la prescription d'héparines de bas poids moléculaire est recommandée pour limiter le risque élevé de complications thromboemboliques.
- La kinésithérapie respiratoire avec le drainage bronchique.
- La ventilation mécanique est envisagée chez les patients dont l'exacerbation provoque une acidose sévère. Elle relève de structures spécialisées où une surveillance intensive est possible

-Suite à une exacerbation, des mesures appropriées pour la prévention des exacerbations devrait être instaurées :

Une revue Cochrane récente mise à jour a conclu sur la nécessité de l'utilisation d'un plan d'action pour les exacerbations de la BPCO avec une composante éducative, avec un soutien continu, une réduction de l'utilisation des soins de santé à l'hôpital (57).

Rappelons que les exacerbations répétées aggravent à long terme le déclin de la fonction respiratoire, la qualité de vie, la mortalité et les coûts de santé des patients atteints de BPCO (27,51,70,82,95,194,195,208,209,210).

DEUXIEME PARTIE
Etude de la série

CHAPITRE I : MATERIEL, METHODE ET MOYENS

I-Type d'étude :

Il s'agit d'une étude de type longitudinal, d'observation descriptive à visée analytique, portant sur 349 cas de BPCO recrutés et suivis au niveau du service de pneumologie du CHU de Sétif (Algérie), entre le mois de janvier 2016 et le mois de décembre 2018.

II-Objectifs de l'étude :

Les objectifs principaux de cette étude sont:

- Analyser le profil global des patients présentant une BPCO durant leur suivi.
- Décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de ces malades au cours de leur hospitalisation au service de pneumologie du CHU de Sétif.

Les objectifs secondaires sont :

- Déterminer les différents facteurs de risque retrouvés chez les malades atteints de BPCO.
- Définir les motifs d'hospitalisation.
- Mettre en évidence les contraintes au cours du suivi des patients BPCO.

Ainsi nous allons essayer de répondre à ces différentes questions:

- Qu'en est-il de la situation épidémiologique de cette affection chez les malades hospitalisés ?
- Quelles sont les différentes pratiques médicales suivies pour le diagnostic en ambulatoire de cette affection, et quels sont les traitements instaurés pour ces patients ?
- Qu'en est-il du délai entre la première consultation et le diagnostic ?
- Quels sont les différents aspects cliniques, paracliniques et évolutifs caractérisant les malades BPCO hospitalisés ?
- Quelles sont leurs comorbidités les plus fréquentes ?
- Qu'en est-il des principales complications conduisant à leur hospitalisation.
- Quels sont les résultats de la classification de ces malades BPCO ?
- Quels sont les problèmes rencontrés au cours de la prise en charge de ces patients ?

- Quelles mesures préventives faut-il entreprendre en connaissant la boucle évolutive classique? et sont-elles possibles ?
- Quel avenir et quelles actions à entreprendre pour ces patients ?

III-Matériel :

Le recrutement s'étale sur trois années, entre le mois de janvier 2016 et le mois de décembre 2018.

Durant cette période, 349 malades BPCO étaient pris en charge au niveau du service de pneumologie du CHU de Sétif et du SCTMR (service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires) Amir Abdelkader.

La population d'étude est représentée par l'ensemble des cas incidents de BPCO pris en charge au niveau de notre service.

✓ Critères d'inclusion

*Le malade :

- Adultes à partir de 16 ans présentant un facteur de risque.

*La maladie :

- BPCO connue ou BPCO méconnue diagnostiquée lors de l'hospitalisation.
- Quelque soit le motif d'admission: malades stables admis pour l'exploration d'anomalies radio-cliniques suggestives d'une néoplasie pulmonaire ou autres, malades en exacerbation, ou malades présentant une aggravation de leur état respiratoire suite à un événement concomitant comme une pneumonie aiguë, un pneumothorax...
- Le diagnostic est retenu en état stable par une spirométrie compatible.

✓ Critères d'exclusion:

*Le malade :

- Malade peu ou pas coopérant à la réalisation de la spirométrie.
- Malade non observant.

*La maladie :

- Tuberculose pulmonaire active.

IV-Méthode :

- 1- Paramètres étudiés : (fiche standardisée: annexe1).
- 1-1- Identification: plusieurs paramètres sont pris en compte:
 - 1-1-1- Numéro de la fiche comportant trois chiffres pour identifier le malade.
 - 1-1-2- Age en années.
 - 1-1-3- Sexe.
 - 1-1-4- Lieu de résidence: urbain ou rural.
 - 1-1-5- Profession.
 - 1-1-6- Niveau socio-économique: en essayant de préciser en plus de la profession, le nombre d'enfant en charge, couverture sociale.
- 1-2- Motif de consultation: les différents motifs de consultation ont été notés avec soin.
- 1-3- Facteurs de risque :
 - 1-3-1- Le tabagisme: actif, passif, absent.
 - date de début.
 - Durée, quantité et qualité du tabac.
 - Sevré ou non.
 - Dose cumulée du tabagisme calculée par la formule : le nombre de cigarettes par jour X la durée du tabagisme en années/20, exprimé en paquets/année.
 - 1-3-2- L'exposition professionnelle:
 - Exposition en milieu industriel.
 - Exposition en milieu agricole.
 - Exposition en milieu textile.
 - 1-3-3- Pollution:
 - Pollution domestique: fumée de cuisine et de chauffage, utilisation de charbon.
 - Pollution urbaine: lieu de résidence (urbain, rural, zone industrielle).
 - 1-3-4- Autres facteurs:
 - Infections répétées de l'enfance.
 - Facteurs génétiques avec des cas similaires familiaux.
- 1-4- Antécédents:

Les antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux ont été précisés en insistant sur: les antécédents cardio-vasculaires , gastro-entérologiques, respiratoires...

- 1-5- Histoire de la maladie: pour le malade BPCO connu, le diagnostic est facile, pour la BPCO méconnue, la notion de tabagisme ou d'une exposition professionnelle et d'une symptomatologie ancienne de bronchite chronique évoque le diagnostic. Ont été précisés :
- 1-5-1- Le délai S₁ C₁: Nous avons essayé de noter la date de la première consultation suivie par la prise en charge du malade à notre niveau, et de préciser la date d'apparition des signes cliniques. Ces deux dates nous ont permis de calculer le délai S₁ C₁: - apparition du premier signe clinique - prise en charge thérapeutique.
- 1-5-2- L'ancienneté des signes respiratoires.
- Ces deux paramètres peuvent expliquer le caractère insidieux de la BPCO et/ou le caractère de négligence des malades et de certains praticiens souvent rapportée dans la littérature.
- 1-5-3- Mode de recrutement: malade orienté par le médecin généraliste, le pneumologue ou autre spécialiste.
- 1-5-4- Prise en charge diagnostique en ambulatoire: examens complémentaires notamment de la spirométrie.
- 1-5-5-Prise en charge thérapeutique en ambulatoire: traitements prescrits et voie d'administration systémique ou inhalée.

Ainsi, sera détaillé avec soin, **le circuit suivi par les patients BPCO** : qualité des praticiens ayant reçu en premier nos malades, les différentes explorations dont ils ont bénéficié ainsi que les traitements instaurés.

- 1-5-6-Nombre d'exacerbations ou d'hospitalisations dans l'année écoulée.
- 1-6- Examen clinique: avec un maximum de détails, celui-ci comprend trois parties :
- 1-6-1- Apprécier l'état général, les constantes hémodynamiques, l'indice de masse corporelle.
- 1-6-2- Examen physique précisant les signes fonctionnels respiratoires: toux, expectoration, dyspnée et symptômes (échelle mMRC, réalisation du CAT) et les signes physiques de la BPCO.
- 1-6-3- Compléter par la recherche des signes cliniques de comorbidités tels que: reflux gastro-œsophagien, signes paranéoplasiques, trouble du sommeil, affections cardiovasculaires...
- 1-7- Examen complémentaires:
- 1-7-1- Radio du thorax: (face + /_ profil) +/- TDM thoracique.

1-7-2- EFR : mesure des débits et volumes pulmonaires par spirométrie ou pléthysmographie, si le malade est stable, ou différer l'examen jusqu'à stabilisation du malade ou si malade BPCO connu : spirométrie ancienne.

Le spiromètre utilisé dans l'étude est un appareil spirovitSp- 1 de marque Schiller.

Les mesures spirométriques sont réalisées selon les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) (76).

Les valeurs de référence sont celles de la Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier (CECA) approuvées par l'ERS (77).

Le spiromètre est calibré quotidiennement, avant chaque collecte des données, à l'aide d'une seringue de 3 litres.

Chaque malade bénéficie d'au moins trois courbes débits volumes dont la meilleure est retenue.

Les critères retenus pour le diagnostic et la sévérité de la BPCO sont ceux élaborés par l'initiative GOLD (59).

Le diagnostic de BPCO est posé devant un VEMS/CVF inférieur à 70% post bronchodilatateurs.

Les stades de sévérité sont classés en fonction de la valeur du VEMS par rapport à la valeur théorique (GOLD1 : VEMS > 80 % , GOLD 2 : $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$, GOLD 3 : $30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$, GOLD 4 : VEMS < 30%) (59).

1-7-3- Oxymétrie.

1-7-4- Gaz du sang artériels: si indication.

1-7-5- Exploration cardio-vasculaire.

1-7-6- Bilan biologique: NFS avec éosinophilie, glycémie, bilan rénal, bilan hépatique, bilan d'hémostase, bilan lipidique, bilan inflammatoire...

1-8- Causes d'admission :

1-8-1- Exacerbation: préciser leurs facteurs déclenchant:

- Infections: virales, bactériennes, viro-bactériennes.
- Insuffisance et arrêt du traitement de fond.
- Prise médicamenteuse.
- Pollution...

1-8-2- Les pneumopathies aiguës communautaires.

1-8-3- Les cancers bronchiques.

1-8-4- L'overlap syndrome (SAHOS-BPCO).

1-8-5- Les pneumothorax.

1-8-6- L'ACO (Asthme COPD Overlap).

1-8-7- Autres:

- Accidents thromboemboliques: embolie pulmonaire et thromboses veineuses profondes.
- Les pleurésies.
- Kyste hydatique pulmonaire.
- Aspergilloses.
- Poumon cardiaque.

1-9- Evolution :

1-9-1- Taux d'insuffisance respiratoire chronique.

1-9-2- Taux de mortalité.

1-10- Classification des malades BPCO :

1-10-1- Malades stables.

1-10-2- Malades en exacerbation, ou en aggravation de leur état respiratoire.

1-10-3- Outil d'évaluation ABCD : les patients hospitalisés durant l'année 2016 sont classés selon GOLD 2011, et ceux hospitalisés durant les deux années 2017, 2018 sont classés selon GOLD 2017.

Définition des différents groupes dans les recommandations GOLD 2011:

Groupe A : risque bas, peu de symptômes : GOLD I ou II et/ou 0-1 exacerbation/an et mMRC grade 0-1 ou CAT < 10

Groupe B : risque bas, plus de symptômes : GOLD I ou II et/ou 0-1 exacerbation/an et mMRC grade ≥ 2 ou CAT ≥ 10

Groupe C : risque élevé, peu de symptômes : GOLD III ou IV et/ou ≥ 2 exacerbations/an et mMRC grade 0-1 ou CAT < 10

Groupe D : risque élevé, plus de symptômes : GOLD III ou IV et/ou ≥ 2 exacerbations/an et mMRC grade ≥ 2 ou CAT ≥ 10

Définition des différents groupes dans les recommandations GOLD 2017:

Groupe A : risque bas, peu de symptômes : 0-1 exacerbation/an et mMRC grade 0-1 ou CAT < 10

Groupe B : risque bas, plus de symptômes : 0-1 exacerbation/an et mMRC grade ≥ 2 ou CAT ≥ 10

Groupe C : risque élevé, peu de symptômes : ≥ 2 exacerbations/an et mMRC grade 0-1 ou CAT < 10

Groupe D : risque élevé, plus de symptômes : ≥ 2 exacerbations/an et mMRC grade ≥ 2 ou CAT ≥ 10

1-11- Durée d'hospitalisation.

2- Méthodes d'analyse statistique des résultats:

2-1- Recueil et traitement des résultats: le recueil des données a été planifié dès le début de ce travail en collaboration avec nos collègues du service d'épidémiologie et de médecine préventive du CHU de Sétif, avec plusieurs étapes:

2-1-1- Première étape: établissement des questionnaires.

2-1-2- Deuxième étape: une fois ces questionnaires remplis et au fur et à mesure que l'étude avançait, nous avons procédé à la codification de tous ces éléments en variables quantitatives et qualitatives.

2-1-3- Troisième étape: enregistrement et saisie des données, numérisées sur un classeur du logiciel Excel.

2-1-4- Quatrième étape: le fichier Excel est exporté vers un autre logiciel "SPSS 22" pour analyse.

2-2- Techniques statistique utilisées:

2-2-1- Techniques de statistique descriptive: les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentages et les variables quantitatives en moyennes plus ou moins un écart type, mode et médiane, avec :

- Présentation en tableau et graphique
- Présentation de réduction: extrêmes, moyennes, écart type et variance.

2-2-2- Test de comparaison:

- Test de khi-deux de Pearson a été utilisé: pour la comparaison de deux moyennes, un test de Student a été réalisé avec un seuil de signification de 5%. Le Khi2 corrigé a été utilisé lorsque les effectifs théoriques sont utilisés pour les effectifs inférieurs à 5, et le test de Fisher pour les effectifs inférieurs à 3.

NB : Nous insistons sur la confidentialité des données et des résultats.

V-Moyens:

a- Base de données: L'information médicale permet d'une part de décider de l'inclusion des cas et d'autre part d'avoir une description de ces formes de BPCO hospitalisées.

Cette information sera extraite à partir des données d'hospitalisation des malades ainsi que de leurs carnets de suivi.

- b- Mode de recueil: l'examen clinique et les résultats des examens complémentaires seront reportés sur le questionnaire.
- c- Moyens techniques: Le plateau technique nécessaire à la réalisation de notre étude est disponible au niveau du service de pneumologie du CHU de Sétif.

Dans notre service, on dispose de plusieurs unités:

- Une salle de consultation.
- Une salle d'observation.
- Unité d'hospitalisation: côté homme (32 lits d'hospitalisation), côté femme (28 lits d'hospitalisation).
- 02 salles de réanimation de chaque côté.
- Une unité de radiologie.
- Une unité d'exploration fonctionnelle respiratoire (spiromètre, pléthysmographe, gazomètre, polysomnographe).
- Une salle de kinésithérapie.
- Unité d'endoscopie bronchique.
- Unité de chimiothérapie.
- Une pharmacie locale du service.

CHAPITRE II : RESULTATS

Notre population est représentée par 349 cas de BPCO admis du mois de janvier 2016 jusqu'à décembre 2018 au niveau du service de pneumologie du CHU de Sétif.

I- Les caractéristiques individuelles de la population étudiée :

1-Age :

Les âges extrêmes étaient de 29 à 84 ans avec un âge moyen de 62 ans.

Tableau 17 : Répartition des malades selon l'âge :

Age	Effectif	Pourcentage
20-29	2	0,6
30-39	7	2
40-49	48	13,7
50-59	95	27,2
60-69	108	30,9
70-79	79	22,6
80-89	10	2,9
Total	349	100

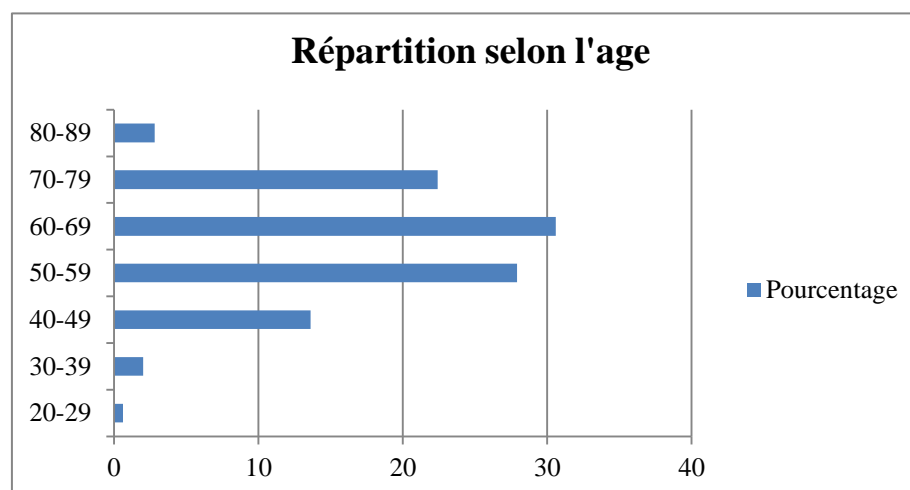


Figure 46 : Répartition des malades selon l'âge :

Effectif = 349

Etendue = 29-84 ans

Moyenne = 62.20 ans

Ecart type =12.20

La répartition de la population selon l'âge (Figure 46) a retrouvé que la fréquence de la BPCO augmente avec l'âge surtout à partir de 40 ans, avec un pic de fréquence pour les 60-69 ans estimé à 30.9%.

2-Sexe :

Notre série a regroupé 82.2% d'hommes contre 17.8% de femmes.

Tableau 18 : Répartition des malades selon le sexe :

SEXE	Effectif	Pourcentage
Masculin	287	82,2
Féminin	62	17,8
Total	349	100,0

Sex-ratio=4.65

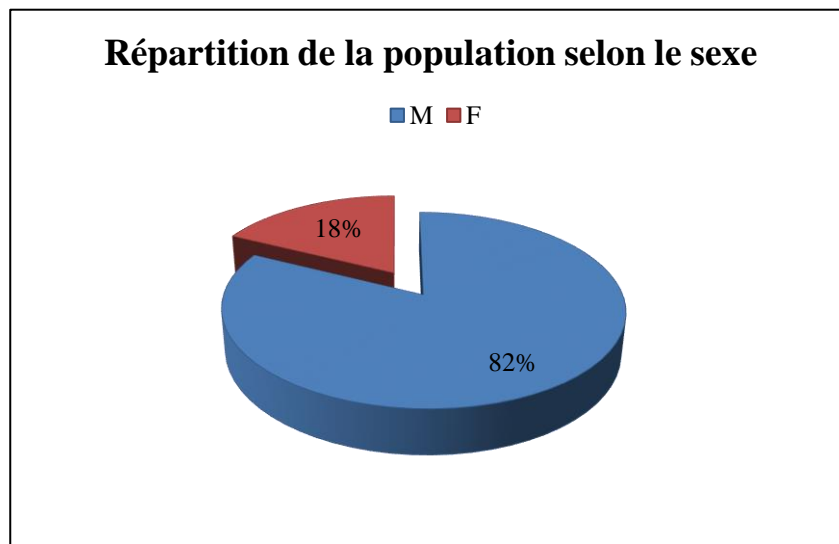


Figure 47 : Répartition des malades selon le sexe

La répartition par sexe selon l'âge a retrouvé une différence significative :

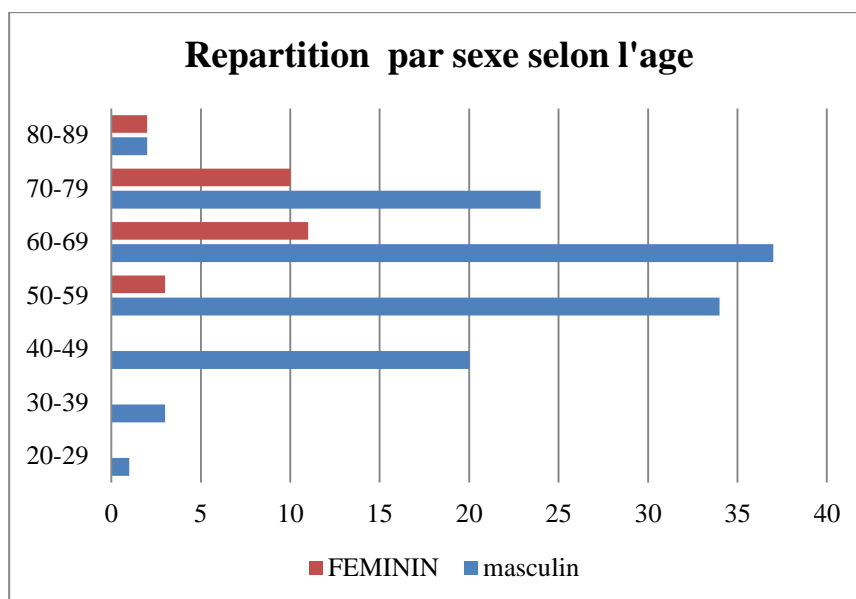
Chez les hommes : l'âge moyen des hommes était de 60 ans avec des extrêmes de 29 à 84 ans.

Chez les femmes : l'âge moyen était de 75 ans avec des extrêmes de 54 à 81 ans.

- La BPCO est d'apparition plus tardive chez les femmes.

Tableau 19 : Répartition des malades par sexe selon l'âge :

Age	Masculin	Feminin
20-29	2	0
30-39	7	0
40-49	48	0
50-59	88	7
60-69	82	26
70-79	55	24
80-89	5	5

**Figure 48 : Répartition des malades par sexe selon l'âge**

3-Mode de vie, niveau socio-économique :

3-1 Lieu de résidence:

51% des patients habitaient le milieu urbain.

Tableau 20 : Répartition des malades selon le lieu de résidence :

Lieu	Effectif	Pourcentage
Urbain	178	51
Rural	171	49
Total	349	100

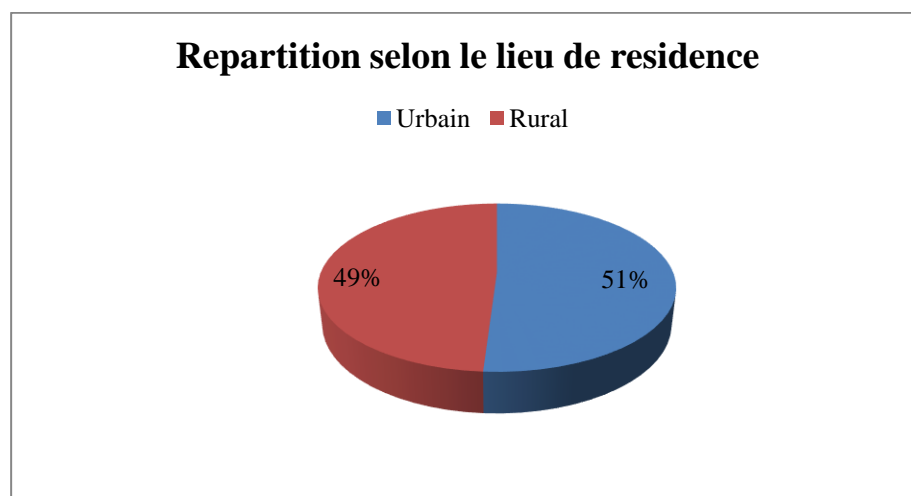


Figure 49 : Répartition des malades selon le lieu de résidence :

3-2 Niveau socio-économique :

Celui-ci est apprécié par l'étude de plusieurs paramètres : la profession, la couverture sociale et le nombre d'enfants dans la même famille.

3-2-1- La profession :

17.8% des patients étaient sans profession, le tableau reste cependant dominé par les fonctionnaires et les ouvriers artisans dans 68% des cas.

Tableau 21 : Répartition des malades selon la profession :

Profession	Effectif	Pourcentage
Sans	62	17.8
Artisan / ouvrier	152	43.6
Fonctionnaire	85	24.4
Commerçant	16	4.5
Cadre supérieur	17	4.8
Profession libérale	17	4.8
Total	349	100

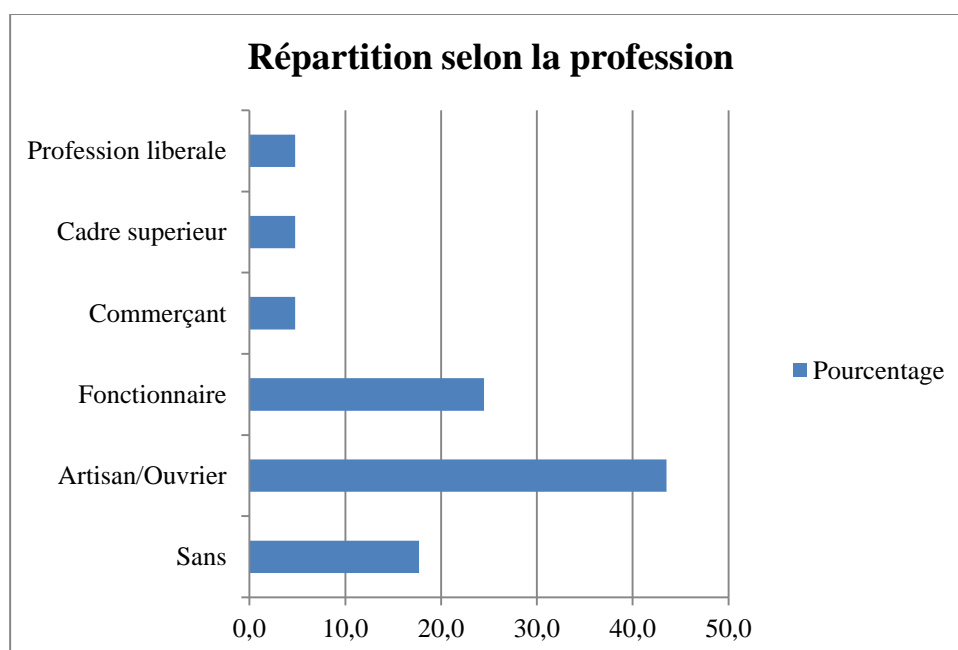


Figure 50 : Répartition des malades selon la profession

3-2-2-Couverture sociale :

Tableau 22 : Répartition des malades selon la couverture sociale :

Couverture sociale	Effectif	Pourcentage
Non assurés	117	33.6
Assurés	232	66.4
Total	349	100

3-2-3-Nombre d'enfants dans la même famille :

Ce nombre varie de 0 à 9 avec une moyenne de 5 enfants par famille. Nombre relativement élevé et contribue encore, en plus du salaire insuffisant à l'alourdissement de la charge du chef de famille.

Tableau 23 : Répartition des malades selon le nombre d'enfants :

Nombres d'enfants dans la même famille	Effectif	Pourcentage
0	2	0.6
1	5	1.4
2	19	5.5
3	50	14.3
4	71	20.4
5	78	22.3
6	55	15.7
7	31	8.8
8	29	8.3
9	9	2.6

Effectif = 349

Etendue = 0-9

Moyenne = 4.9

Ecart type = 1.83

Ainsi, en fonction des paramètres ci-dessus, le niveau socio-économique a été arbitrairement classé en trois catégories :

- ✓ Niveau socio-économique haut
- ✓ socio-économique moyen
- ✓ socio-économique bas.

Les résultats montrent que près de 25% des patients avaient un niveau socio-économique jugé bas.

Tableau 24 : Répartition des malades selon le niveau socio-économique :

NSE	Effectif	Pourcentage
Elevé	63	18.1
Moyen	199	57
Bas	87	24.9
Total	349	100

NSE : niveau socio-économique

4-Facteurs de risque :

4-1- Tabagisme :

4-1-1- Tabagisme actif : 42.2% des patients étaient des fumeurs actifs. Aucune femme n'a été déclarée fumeuse.

4-1-2- Anciens fumeurs : représentaient 38.1% des malades.

4-1-3- Non fumeurs : 69 patients étaient non-fumeurs soit 19.7% des cas dont 62 femmes et 7 hommes.

4-1-4- Tabagisme passif: est retrouvé chez 50 patients soit 14.3% des cas dont 47 femmes, ce qui représente 75.8% des femmes, et 3 hommes soit 1.04% des hommes.

NB : La cigarette constituait la seule forme de tabac fumé utilisée régulièrement.

Tableau 25 : Répartition des malades selon le statut tabagique :

Statut tabagique	Effectif	Pourcentage
Fumeur	147	42.2
Ex fumeur	133	38.1
Non-fumeur	69	19.7
Tabagisme passif	50	14.3

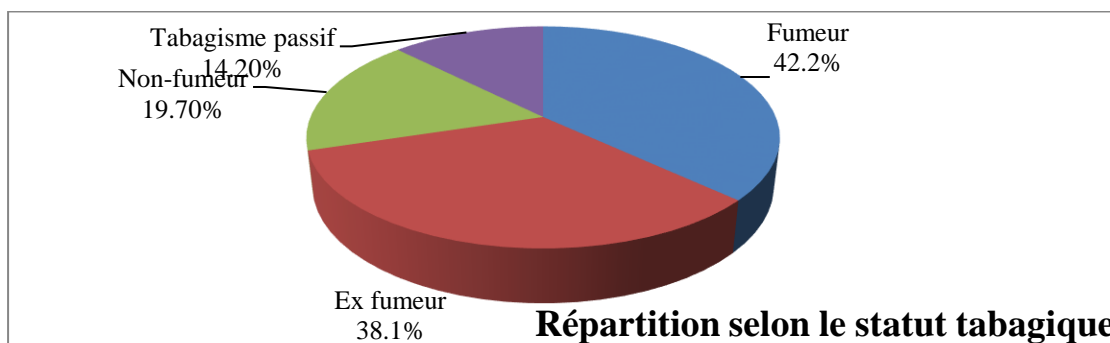


Figure 51 : Répartition des malades selon le statut tabagique

4-1-5- La dose cumulée du tabagisme:

Elle était en moyenne de 46 paquets/années avec des extrêmes de 9 à 104 (paquets /année) P/A.

Tableau 26 : Répartition selon la dose cumulée du tabagisme (fumeurs actuels et ex-fumeurs) :

Nombre de paquets/année	Effectif	Pourcentage
(1-10(10	3.6
(10-20(16	5.7
(20-30(31	11.1
(30-40(31	11.1
(40-50(121	43.2
>50	71	25.3
Total	280	100

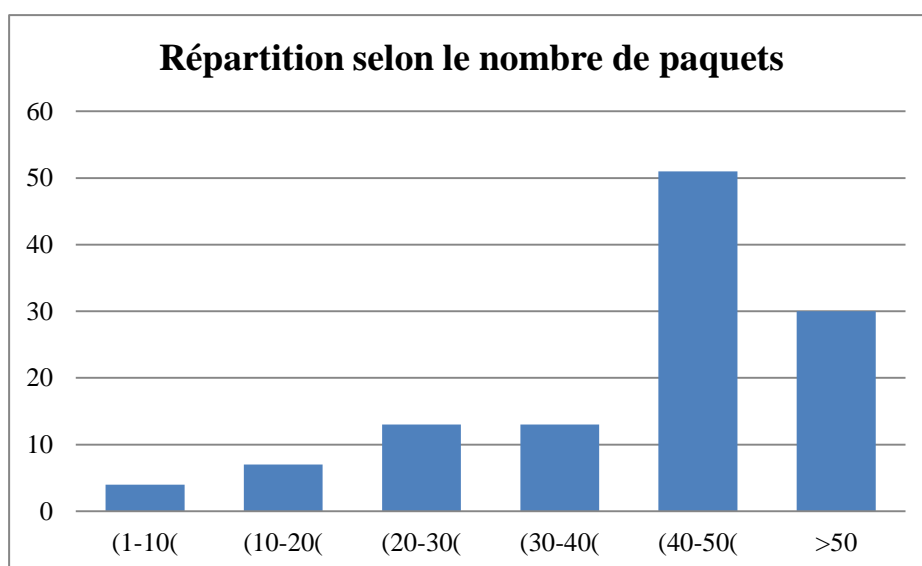


Figure 52 : Répartition des malades selon la dose cumulée du tabagisme

Impressionnant, 96.4% des fumeurs ont fumé plus de 10 P/A.

4-2- Toxicomanie et autres habitudes toxiques :

La consommation de l'alcool a été retrouvée chez 29 patients, soit 8.3% de la population étudiée. L'association du tabagisme avec la toxicomanie dominée par le cannabis (28 patients) a été constatée chez 31 patients soit 8.8% des cas.

4-3- L'exposition professionnelle :

Elle était exclusivement masculine.

Présente chez 128 patients soit 36.7% des cas, dominée par :

L'exposition en milieu industriel (mines, fonderie, sidérurgie, soudage, usinage de métaux, travail de bois, cimenterie) notée dans 25% des cas.

L'exposition en milieu agricole dans 6.9% des cas.

L'exposition dans le milieu textile dans 3.4% des cas.

Tableau 27 : Répartition des malades selon l'exposition professionnelle :

Exposition professionnelle	Effectif	Pourcentage
Mines	3	0.9
Fonderie	3	0.9
Sidérurgie	5	1,4
Textile	12	3.4
milieu céréalier	21	6
production laitière	3	0.9
travail de bois	5	1.4
Soudage	19	5.4
Cimenterie	54	15.5
usinage de métaux	3	0,9
Absente	221	63,3
Total	349	100

Tableau 28 : Répartition des malades selon l'exposition professionnelle dans la population exposée :

Exposition professionnelle	Effectif	Pourcentage
Mines	3	2.3
Fonderie	3	2.3
Sidérurgie	5	3.9
Textile	12	9.4
milieu céréalier	21	16.4
production laitière	3	2.3
travail de bois	5	3.9
Soudage	19	14.8
Cimenterie	54	42.1
usinage de métaux	3	2.3
Total	128	100

L'exposition en cimenterie représentée par la maçonnerie, est retrouvée dans 42.1% de la population exposée professionnellement, constituant ainsi la principale profession liée à la BPCO dans notre population étudiée. L'exposition en milieu agricole vient en seconde position dans 18.7% des cas.

NB : Parmi les 128 patients exposés professionnellement, 126 étaient fumeurs ou anciens fumeurs, soit **98.4%** des cas.

4-4- Pollution :

4-4-1- Pollution intérieure domestique :

L'exposition domestique à la fumée de biocombustibles solides (biomasse) a été notée dans 54.4% des cas, soit 190 patients dont 48 femmes ce qui représentait une exposition chez 77.4% des femmes et 102 hommes soit 35.5% des hommes.

L'exposition était considérée présente si le patient interrogé utilisait pendant plus de six mois, un foyer de feu au charbon ou au coke, bois, résidus de récolte, ou des excréments d'animaux tel que le fumier, à l'intérieur de son domicile comme principal moyen de cuisson ou de chauffage.

4-4-2- Pollution urbaine:

Il n'y avait pas de différence significative de la répartition de la population en milieu urbain (51%) et en milieu rural (49%)

Tableau 29 : Répartition des malades selon l'exposition à la pollution :

Pollution urbaine	Effectif	Pourcentage
Urbaine	178	51%
Rurale	171	49%
Total	349	100%

4-5- Autres facteurs :

4-5-1- Age : la prévalence de la BPCO augmente avec l'âge.

4-5-2- Sexe : les hommes sont plus à risque de développer une BPCO en raison de leurs habitudes tabagiques.

4-5-3- les infections: difficiles à préciser.

4-5-3-1 Les infections non spécifiques :

Durant l'enfance: l'exposition aux infections pourrait altérer la fonction respiratoire. L'interrogatoire des patients s'est révélé difficile voire impossible concernant les infections de l'enfance vu l'âge avancé de la plupart d'entre eux.

A l'âge adulte: la survenue répétée d'exacerbations d'origine infectieuse pourrait également contribuer à l'aggravation du déclin de la fonction respiratoire. Ont été précisés, le nombre d'exacerbations et d'hospitalisation des patients dans l'année écoulée :

Tableau 30 : Nombre d'exacerbations dans l'année écoulée :

Exacerbation	Effectif	Pourcentage
0-1	197	56.5%
>=2	152	43.5%

Tableau 31 : Nombre d'hospitalisations dans l'année écoulée :

Hospitalisation	Effectif	Pourcentage
0	247	70.7%
>=1	102	29.2%

Les exacerbations font partie de l'histoire naturelle de la BPCO.

4-5-3-2 La tuberculose pulmonaire :

18.6% soit 65 patients de notre série ont présenté dans leurs antécédents une tuberculose pulmonaire.

4-5-3-3 L'infection VIH :

Elle n'a été notée chez aucun malade.

4-5-4- facteurs génétiques:

Même si le tabagisme représente le facteur de risque le plus important, tous les sujets fumeurs ne développent pas de BPCO au cours de leur vie, ce qui sous-entend l'intervention de facteurs génétiques. Le déficit sévère en $\alpha 1$ antitrypsine responsable du phénotype PIZZ est un facteur étiologique prouvé.

Le dosage de cette enzyme n'a pas été réalisé du fait des résultats non fiables du laboratoire du CHU (dosage fait chez 79 patients revenant normal pour tous ces patients) et le cout élevé de ce dosage dans les laboratoires privés.

La notion de cas similaires familiaux n'a été objectivée que pour 7 cas soit 2% de la population étudiée.

4-5-5- facteurs socio-économiques :

Les sujets vivant dans des conditions socio économiques défavorisées sont plus à risque de développer une BPCO. Très important à souligner, 81.9% de nos malades ont un niveau socio-économique jugé moyen et bas.

4-5-6-HRB (hyper réactivité bronchique) et asthme :

Les antécédents d'asthme, d'allergie respiratoire (voies aériennes supérieures et inférieures) ont été notés dans 21.8% des cas, soit 76 malades.

4-5-7-Bronchite chronique :

L'interrogatoire minutieux a révélé que les patients étaient symptomatiques (toux, expectoration, dyspnée) depuis plus de 10 ans dans 79.6% des cas, soit 278 malades.

II- Les antécédents et comorbidités:

1-Antécédents médicaux:

Des études épidémiologiques ont montré que la BPCO est souvent associée à des comorbidités. On estime à environ deux tiers la proportion des patients BPCO ayant une ou deux comorbidités. Ainsi nous avons essayé de faire ressortir ces éléments malgré les difficultés liées à la prise en charge antérieure des malades qui était le plus souvent incomplète et non dirigée.

Les antécédents (ATCDs) personnels des patients sont trop chargés dominés par :

1-1- Les ATCDs cardio-vasculaires :

Étaient en première position comportant :

1-1-1- L'HTA: était présente chez 176 patients soit 50.4% des cas.

1-1-2- Coronaropathie, IVG, tachyarythmies : sont présentes chez 111 patients, soit 31.8% des cas.

1-2- ATCDs endocriniens :

1-2-1- Le diabète: 141 patients soit 40.4% des cas.

1-2-2- L'obésité, dyslipidémie: 40.8% de patients sont obèses (142 patients), 37.5% (131 malades) ont une dyslipidémie.

1-3-ATCDs gastro-entérologiques :

Ulcère gastrique et reflux gastro-œsophagien sont présents chez 29.5% des cas (103 patients).

1-4-ATCDs respiratoires :

Les ATCDs d'asthme, d'allergie, de rhinite sont présents dans 21.8% des cas (76 patients). Les séquelles de tuberculose pulmonaire sont retrouvées dans 18.6% des cas, ce qui aggraverait très probablement l'état respiratoire de nos patients.

NB : Les patients BPCO ont présenté d'autres comorbidités qui étaient recherchées une fois le diagnostic de BPCO retenu, ce qui sera élaboré dans les prochains chapitres.

Tableau 32 : Répartition selon les ATCDs médicaux :

Type	Effectif	Pourcentage
HTA	176	50.4
Cardiopathies ischémiques	72	20.6
Insuffisance cardiaque gauche	10	2.8
Arythmies	112	32
Diabète	141	40.4
Obésité	142	40.8
Dyslipidémie	131	37.5
Dénutrition	22	14.9
Ulcère gastrique RGO	103	29.5
Asthme, allergie, rhinite	76	21.8
Séquelles de TBC pulmonaire	65	18.6
Cancers : prostatique, de la vessie, ORL, digestif	9	2.6

A l'admission, seuls 100 patients soit 28.6% des cas étaient connus malades BPCO, par la réalisation en ambulatoire d'une spirométrie.

Pour le reste, soit 249 patients qui représentaient 71.4% des cas, la BPCO est restée méconnue, non diagnostiquée jusqu'à leur hospitalisation.

2- Antécédents chirurgicaux :

Les ATCDs chirurgicaux sont retrouvés chez 45 malades, soit 12.9% des cas, parmi eux, 8 malades soit 2.2% avaient plus d'un ATCD chirurgical. Ils sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33 : Répartition selon les ATCDs chirurgicaux :

ATCD chirurgicaux	Effectif	Pourcentage
Hernie discale	13	3.7
Cholécystectomie	13	3.7
Appendicectomie	9	2.5
Fracture	8	2.2
Cataracte	10	2.8
Total	53	15.1

III- Motif de consultation :

1-Le délai S1 C1 :(premier signes cliniques-prise en charge thérapeutique)

Le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques ayant motivé l'hospitalisation actuelle et la prise en charge thérapeutique (S1C1) était très difficile à préciser, témoignant de la variabilité de la présentation clinique de la BPCO et parfois de la négligence de la part des patients ou parfois même de la part des médecins.

Cependant, un interrogatoire précis nous a permis de déterminer une date correspondant approximativement à l'apparition des premiers symptômes respiratoires ayant conduit à l'actuelle hospitalisation, ainsi que la qualité des praticiens ayant reçu en premier nos malades .

Dans 37.5% des cas, c'est chez un confrère de médecine générale que la 1^{ère} consultation a été faite.

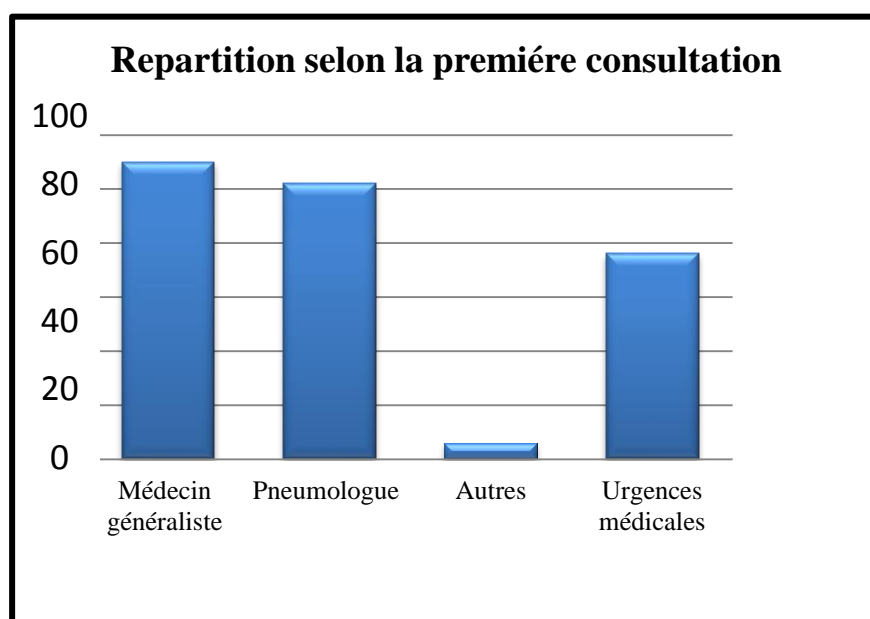
Le pneumologue vient en second dans presque 34.6% des cas.

Et enfin le neurologue, le cardiologue, l'orthopédiste, le rhumatologue dans 2% des cas.

La consultation en unité des urgences médicales est notée pour 25.8% des patients.

Tableau 34 : Répartition des malades selon les praticiens de la 1ère consultation:

1^{ère} consultation	Effectif	Pourcentage
Médecin généraliste	131	37.5
Pneumologue	121	34.6
Autres	7	2
Urgences médicales	90	25.8
Total	349	100

**Figure 53: Répartition des malades selon les praticiens de la première consultation**

Quant au délai S1C1 lui-même, les résultats sont impressionnants, montrant des extrêmes allant de quelques jours: 1 à 30 jours dans 49.7% des cas, à plusieurs mois jusqu'à plus de 180 jours dans 50.3% des cas.

Ce qui confirme encore la variabilité clinique de la BPCO et surtout le fait que les malades (49.5% des cas) consultent surtout en situations aiguës d'urgence.

Pour le reste des patients et en l'absence de situations aiguës, le délai S1C1 est très long pouvant aller de 30 jusqu'à 730 jours selon le tableau ci-dessous.

Tableau 35 : Répartition des malades selon Délai S1C1en jours :

Délai S1C1 en jours	Effectif	Pourcentage
<30	173	49.5%
30-60	66	19%
60-90	55	15.7%
90-120	24	6.9%
120-150	5	1.4%
150-180	7	2%
>180	19	5.4%
Total	349	100%

Etendue = 1 – 730 jours

Moyenne = 59.43 jours

Ecart type = 90.40

2-Le motif de consultation :

Il était largement dominé par la triade clinique définissant la BPCO à savoir : toux (93.1%), expectoration (57%), dyspnée (85.1%).

D'autres symptômes ont réalisé des motifs de consultation assez fréquents : la douleur thoracique (53%), la cyanose (38.6%), l'hémoptysie (35.5%).

Tableau 36 : Répartition des malades selon le motif de consultation :

Symptômes	Effectif	Pourcentage
Toux	325	93.1
Dyspnée	297	85.1
Expectoration	199	57
Douleur thoracique	185	53
Cyanose	135	38.6
Hémoptysie	124	35.5

Tableau 37 : Répartition des malades selon le score de dyspnée selon l'échelle m MRC :

Score	Effectif	Pourcentage
0	52	15
1	107	30.6
2	83	23.8
3	93	26.6
4	14	4

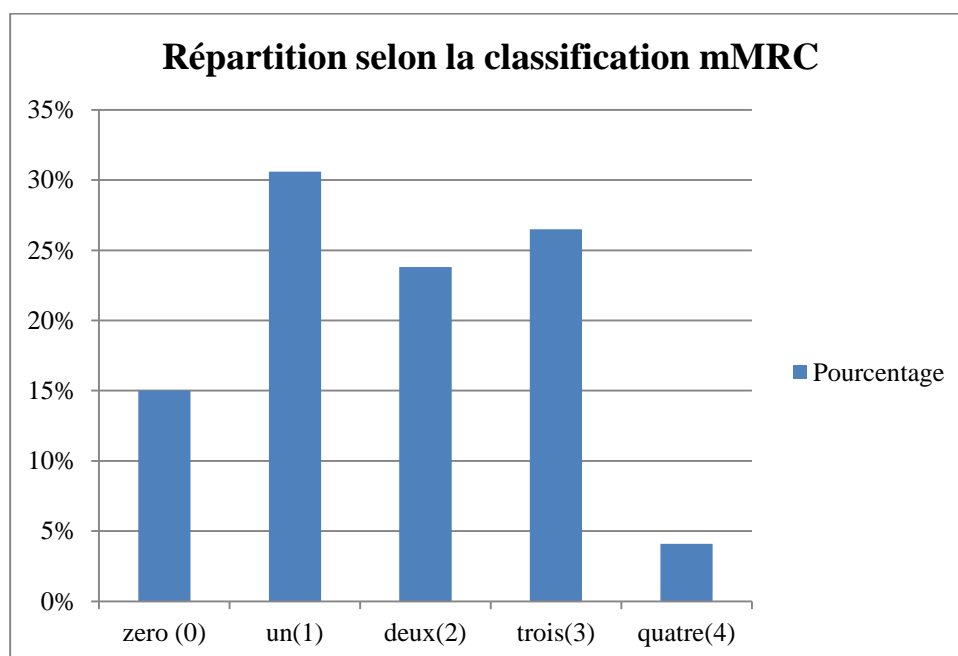


Figure 54 : Répartition des malades selon le score de dyspnée selon l'échelle m MRC :

Donc sur le plan clinique, les patients étaient très symptomatiques :

92% avaient plus de 3 symptômes, 93.1% avaient une toux, 85.1% avaient une dyspnée d'effort dont près de 29% une dyspnée invalidante scorée 3 à 4 sur l'échelle m MRC, 57% avaient une expectoration.

L'aggravation aiguë de certains de ces symptômes respiratoires définissant notamment l'exacerbation constitue souvent un motif de consultation et un mode révélateur de la BPCO.

En effet, une aggravation de l'état respiratoire chez un patient atteint de BPCO peut découler d'une majoration aiguë de tout ou d'une partie des mécanismes physiopathologiques qui la caractérisent, il s'agit alors bien d'une exacerbation, mais parfois d'évènements concomitants comme un pneumothorax, un traumatisme thoracique..., dans ce dernier cas, il ne s'agit pas d'une exacerbation mais d'une aggravation de l'état respiratoire d'un malade BPCO, en rapport avec un évènement autre qui constitue alors un diagnostic différentiel de l'exacerbation.

Dans notre série 133 malades soit 38.1% des cas ont été admis pour une exacerbation grave ayant imposé leur hospitalisation immédiate.

3-L'ancienneté des symptômes respiratoires :

L'interrogatoire précis a révélé que les patients étaient symptomatiques (toux, expectoration, dyspnée) depuis plus de 10 ans dans 79.6% des cas.

Tableau 38 : Répartition selon la durée d'évolution :

Durée d'évolution	Effectif	Pourcentage
0-10 ans	71	20.4
10-20 ans	223	64
20-30 ans	55	15.6
Total	349	100

Le diagnostic de la BPCO est donc porté tardivement après une longue évolution des symptômes bronchiques.

IV- Prise en charge diagnostique de BPCO en ambulatoire

1-Les patients diagnostiqués en ambulatoire :

A l'admission, seuls 28.6%, soit 100 patients ont été diagnostiqués et confirmés BPCO. C'est donc une maladie encore méconnue.

Le médecin généraliste a reçu en premier dans plus de 1/3 des cas (37.5%) les malades BPCO, cependant devant les épisodes répétés de dyspnée, ces praticiens portent plus volontiers le diagnostic de l'asthme, ce qui a conduit à une prise en charge inadaptée.

Les pneumologues ont reçu 34.6% des patients et ont diagnostiqué 99 cas sur 121 consultations, donc le diagnostic a été porté dans 81.8% des cas.

2-La réalisation de la spirométrie :

La spirométrie est essentielle pour le diagnostic de la BPCO, elle est simple, peu coûteuse, et sans danger.

Il est toutefois frappant de constater à quel point cette méthode est sous utilisée, malgré une symptomatologie respiratoire évocatrice (toux, expectoration, dyspnée), chez des sujets ayant des facteurs de risque notamment le tabagisme (patients fumeurs, ex-fumeurs, tabagisme passif, habitudes toxiques présentes chez 94.6% des patients de notre série), la spirométrie n'a été réalisée que pour 100 patients, soit 28.6% des cas.

3-La réalisation de l'oxymétrie :

En ambulatoire, l'oxymétrie n'a été réalisée que pour 13 patients, soit 3.7% des cas.

4- Les autres examens complémentaires :

Cependant, la réalisation d'autres examens complémentaires tels que : la radiographie du thorax et la TDM thoracique était plus aisée.

Tableau 39 : Répartition des malades selon la réalisation des examens complémentaires :

Examens complémentaires ambulatoires	Effectif	Pourcentage
Spirométrie	100	28,6
Radio du thorax	261	74,7
TDM thoracique	171	48,9

V- Prise en charge thérapeutique en ambulatoire :

1. Par le médecin généraliste :

Dans le groupe des patients BPCO orientés par les médecins généralistes, les traitements les plus prescrits étaient les bêta2 mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée (63.3% des cas, soit 83 patients parmi les 131 malades orientés par les médecins généralistes), ou per os (B2 mimétiques ou théophylline) dans 27.4% des cas, parfois ces traitements par voie inhalée et per os étaient prescrits de façon associée dans 9% des cas.

La corticothérapie inhalée a été prescrite pour 17 patients soit 12% des cas, cependant, la corticothérapie systémique était présente chez 61 patients (46.5% des cas), dont 42 patients d'entre eux (32%) étaient mis sous corticothérapie par voie injectable.

Un fait important a été remarqué : l'antibiothérapie était présente sur presque la totalité des ordonnances.

Tableau 40 : Répartition des malades selon la prise en charge thérapeutique par le médecin généraliste :

Type de médicament	Effectif	Pourcentage
B2 mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée	83	63.3
Bronchodilatateurs de courte durée d'action peros	36	27.4
ATB	114	87
Corticothérapie inhalée	17	12
Corticothérapie systémique	61	46.5

2. Par Le Pneumologue

Il y'avait une meilleure adaptation du traitement de la BPCO, mais avec quelques écarts avec les recommandations nationales et internationales.

Le traitement était centré sur les bronchodilatateurs de longue durée d'action dans 74.3% des cas.

La préférence était nette pour les B2 mimétiques de longue durée d'action (LABA), 66 malades soit 54.5% des cas (parmi les 121 malades orientés par les pneumologues), par rapport aux anticholinergiques de longue durée d'action (LAMA) qui n'étaient prescrits que dans 19.8% des cas, l'association des 2 bronchodilatateurs était constatée chez 19 malades soit 15.9% des cas. Cependant, la prescription de l'association fixe LABA et de corticostéroïdes inhalés CSI était notée chez 78.5% des cas, et celle des CSI seuls dans 13.2% des cas.

La corticothérapie systémique dans 42.9% des cas.

Le sevrage tabagique chez 5 malades soit 4.1% des cas.

L'oxygénothérapie de longue durée a été instaurée chez 9 malades soit 7.4% des cas sans aucune documentation des gaz de sang artériels.

La vaccination antigrippale a été réalisée chez 33 patients soit 27.2% des cas et la vaccination anti-pneumococcique était inexistante, jamais prescrite.

A été noté également une large prescription de l'antibiothérapie par les pneumologues dans 68.6% des cas.

Tableau 41 : Répartition des malades selon le type de médicament prescrits par le pneumologue :

Type de médicament	Effectif	Pourcentage
LABA	66	54.5
LAMA	24	19.8
LABA+LAMA	19	15.9
LABA + CSI	95	78.5
CSI seuls	16	13.2
Corticoïdes systémiques	52	42.9
OLD	9	7.4
ATB	83	68.6
Vaccination antigrippale	33	27.2
Vaccination antipneumococcique	00	00
Sevrage tabagique	5	4.1

VI- Prise en charge hospitalière :

1- Données cliniques

1-1-Signes généraux :

1-1-1- L'IMC (indice de masse corporel) :

Il est important d'évaluer l'état nutritionnel d'un malade BPCO. L'interprétation a été faite selon les critères définis par l'Organisation Mondiale de la Santé OMS.

Tableau 42 : Répartition des malades selon l'IMC :

IMC Kg/m2		Effectif	Pourcentage
<18.5	Maigreur	52	14.9
18.5 - 24.9	Normal	155	44.4
25 - 29.9	Surpoids	114	32.6
>=30	Obésité	28	8

1-1-2-L'état général :

A l'admission, l'état général de nos patients était altéré dans 55.8% des cas.

Tableau 43 : Répartition des malades selon l'état général :

Etat général	Effectif	Pourcentage
Bon	154	44.2
Altéré	195	55.8
Total	349	100

1-1-3-La fièvre

A l'admission 51% des patients ont présenté une fièvre.

Tableau 44: Répartition des malades selon la température:

La fièvre	Effectif	Pourcentage
Apyrexie	171	49
Fièvre	178	51
Total	349	100

1-2-Motif de consultation :**Tableau 45: Répartition des malades selon le motif de consultation:**

Motif de consultation	Effectif	Pourcentage
Toux	325	93.1
Dyspnée	297	85.1
Expectoration	199	57
Dlr thoracique	185	53
Cyanose	135	38.6
Hémoptysie	124	35.5

1-3-L'examen clinique :

L'examen physique d'un malade BPCO doit être exhaustif.

1-3-1-A l'inspection :**Tableau 46: Répartition des malades selon les signes cliniques(1):**

Signes cliniques de l'inspection	Effectif	Pourcentage
Respiratoires à lèvres pincées	95	27.2
Thorax en tonneau	111	31.8
Signe de Hoover	28	8
Signe de Campbell	31	8.8
Hippocratisme digital	201	57.5
Cyanose	128	36.6
Signes d'IVD	81	23.2

1-3-2-A l'auscultation :

Temps important de l'examen physique qui a révélé :

Tableau 47: Répartition des malades selon les signes cliniques(2):

Auscultation	Effectif	Pourcentage
Normal	26	7.4
Râles sibilants	162	46.4
Râles ronflants	200	57.3
Râles crépitants	183	52.4
Silence auscultatoire	50	14.3

L'auscultation pulmonaire peut révéler des râles bronchiques. Il n'est pas rare d'entendre des râles sibilants (46.4% des cas), ceux-ci sont rarement isolées, mais plutôt associés à des ronflants retrouvés chez 57.3% des patients, mais aussi à des râles crépitants (52.4%). Le silence auscultatoire est retrouvé chez des malades compliquant de pneumothorax (14.3% des patients).

1-3-3- Signes cliniques de comorbidités :

Il existe une importante dégradation de l'état de santé entraînée par les comorbidités, conduisant à plus de consultations, d'hospitalisations et à une élévation de la mortalité.

Il est important d'évaluer: l'état veineux des membres inférieurs, l'état mental du patient, la qualité du sommeil et de rechercher des signes paranéoplasiques ou de reflux gastro-oesophagien RGO.

Tableau 48: Répartition des malades selon les signes cliniques de comorbidités:

Signes cliniques de comorbidités	Effectif	Pourcentage
Signes cliniques de TVP des mbres inf	17	4.8
Anxiété/dépression	95	27.2
Signes paranéoplasiques	114	32.6
RGO	95	27.2
Troubles de sommeil	107	30.6

2- Imagerie

2-1- La radiographie du thorax :

Elle peut être normale, ou révéler des signes en faveur de l'emphysème, ou des lésions associées orientant vers les étiologies d'admission des malades BPCO.

Tous nos malades ont bénéficiés d'une radiographie du thorax de face (parfois de profil), celle-ci a objectivé un syndrome de distension chez 83.7% des malades, un syndrome bronchique avec dystrophie bulleuse dans 79.6% des cas, et des lésions associées chez presque tous les patients 97.2% des cas.

Tableau 49: Répartition des malades selon les signes radiologiques(1) :

La radio du thorax face + profil	Effectif	Pourcentage
Normale	10	2.8
Sd de distension	292	83.7
Sd bronchique et dystrophie bulleuse	278	79.6

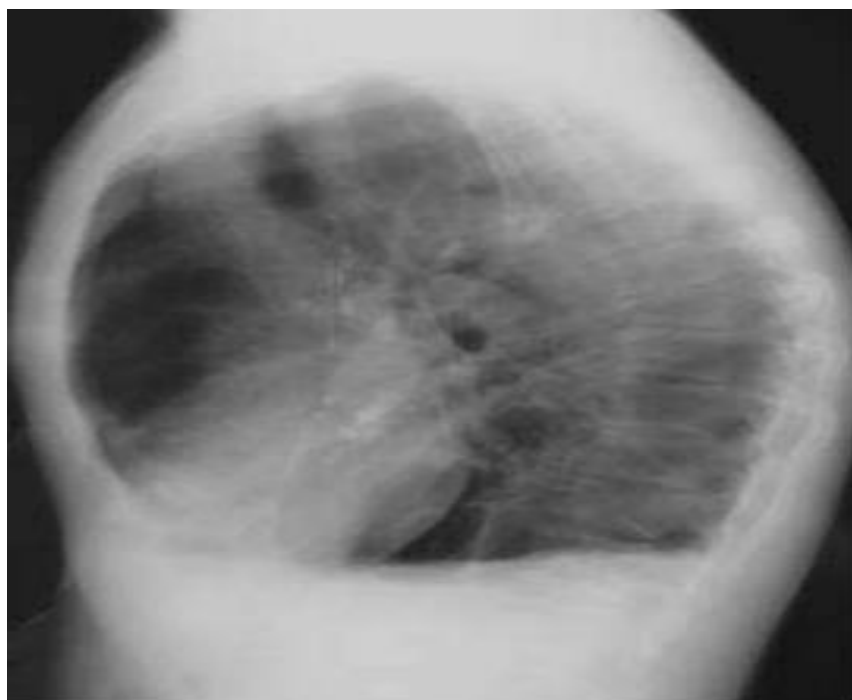


Figure 55 : Radiographie thoracique de face et de Profil montrant une distension thoracique

Tableau 50: Répartition des malades selon les signes radiologiques (2):

Les lésions associées à la Rx thorax	Effectif	Pourcentage
Opacité arrondie	159	45.5
Opacité alvéolo-interstitielle évoquant une pneumopathie	76	21.8
Opacité pleurale évoquant une pleurésie	24	6.8
PNO	50	14 ,3
Syndrome interstitiel	43	12,3
Atélectasies	36	10,3

2-2- La TDM thoracique :

La prescription de cet examen sans discernement aboutit à des surcoûts et diminue son intérêt statistique par rapport à une utilisation réfléchie.

Les risques comprennent une exposition à la radioactivité (9 mSv par une TDM du thorax standard, à mettre en balance avec les renseignements apportés aidant aux soins) et ceux des produits de contraste en cas d'injection iodée. 93% de nos patients ont bénéficié de cet examen.

En cas d'hospitalisation et de doute diagnostique, la TDM est plus sensible que la radiographie du thorax pour repérer un épanchement pleural localisé mal visible sur la radiographie de thorax, des images alvéolaires en forme d'une pneumopathie ou d'un œdème pulmonaire, une embolie pulmonaire (angio-TDM), une dilatation de bronche DDB, voire une lésion tumorale.

La TDM thoracique est également requise dans de bilan de certains emphysèmes, les signes de destruction vasculaire avec raréfaction vasculaire diffuse sont surtout bien analysés par cet examen.

Tableau 51: Répartition des malades selon les signes scanographiques(1):

Aspects scanographiques	Effectif	Pourcentage
Emphysème des sommets	216	61.9
Emphysème des bases	24	6.8
Emphysème diffus	100	28.6
Lésions associées	266	76.2

Tableau 52: Répartition des malades selon les signes scanographiques(2):

Lésions associées	Effectif	Pourcentage
Masse tissulaire + condensation	128	36.7
Atélectasie	88	25.2
KHP probable	5	1.4
Pneumopathie	40	11.5
DDB	64	18.3
Aspergillome	14	4
SD interstitiel	50	14.3
Fibrose	59	16.9

Chez le même patient plusieurs lésions associées peuvent se voir.

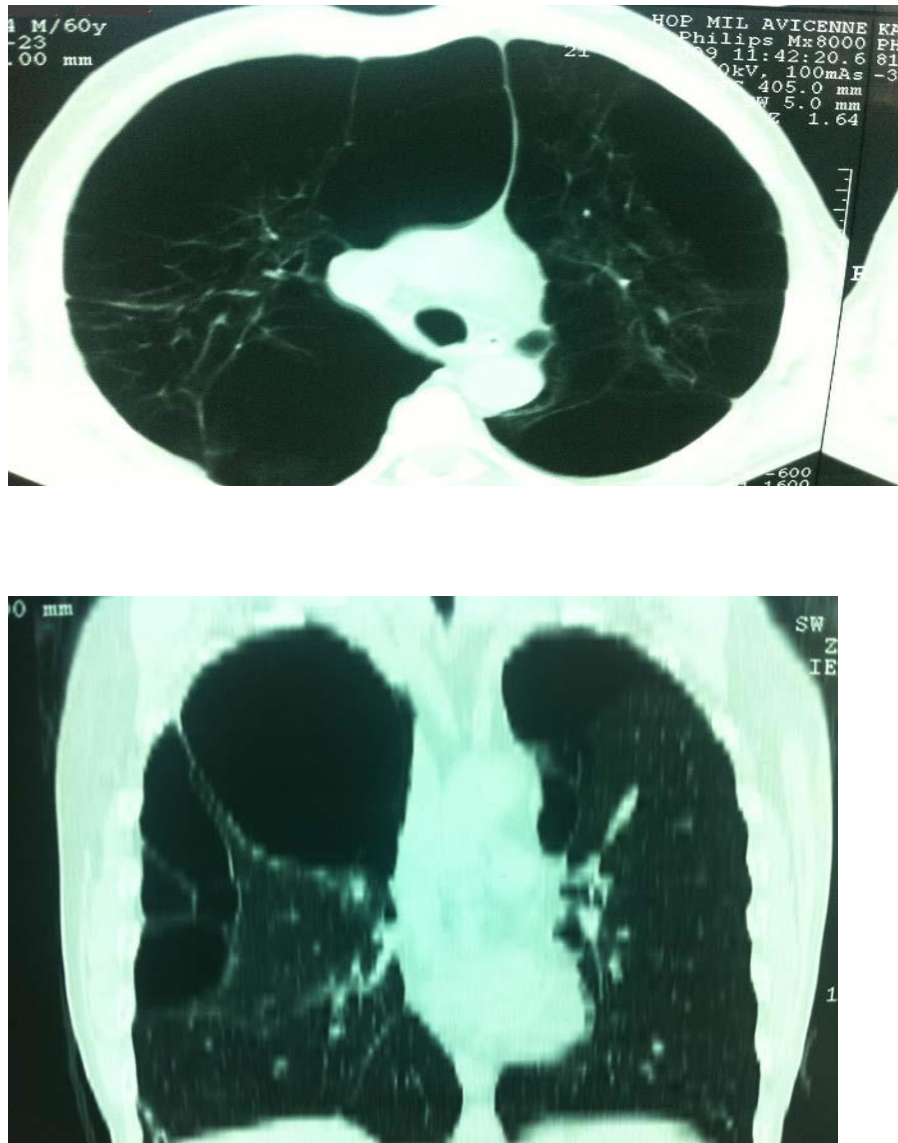


Figure 56 : coupes scanographiques d'emphysème pulmonaire

3- Exploration fonctionnelle respiratoire

3-1- Mesure des volumes et des débits ventilatoires:

Tous les malades ont bénéficié d'une EFR avec mesure des volumes et des débits ventilatoires : soit par spirométrie ou par pléthysmographie .

L'aspect concave de la courbe débit volume est retrouvé chez tous les patients avec un indice de Tiffeneau < 70% et un VEMS irréversible malgré l'administration de B2 mimétiques.

En effet, il est recommandé de réaliser la spirométrie en période stable et de profiter de l'épisode aigu pour sensibiliser les patients BPCO à l'importance de la « mesure du souffle », surtout s'ils ne l'ont pas encore faite.

L'interprétation dépend de l'évaluation issue du travail collectif, de la qualité de l'opérateur, de la reproductibilité et également des effets aigus d'une bronchodilatation.

Chez la majorité des patients on a noté une prédominance des valeurs comprises entre 30 et 50% avec un pourcentage de 38,7% alors que les valeurs du VEMS supérieures à 80% sont retrouvées uniquement chez 11.6% des malades.

Tableau 53: Répartition des malades selon la spirométrie :

Classification de la sévérité selon GOLD	Effectif	Pourcentage
GOLD1 :BPCO légère	41	11.7
GOLD2:BPCO modérée	121	34.6
GOLD3:BPCO sévère	135	38.7
GOLD4:BPCO très sévère	52	14.9
Total	349	100

3-2- la gazométrie artérielle(GDS) :

Les GDS doivent être analysés en fonction des conditions de mesure. Dans certaines recommandations ils ne sont demandés que si la **saturation artérielle en O2** S_aO_2 est basse < 92%.

En pratique hospitalière, il s'agit d'un examen quasi-systématique pour juger de l'indication de l'oxygénothérapie et en adapter le débit.

La gazométrie artérielle a été réalisée chez 68% des malades et s'est révélée anormale chez 76% d'entre eux, avec une hypoxémie associée à une hypercapnie dans 53% des cas ;

Tableau 54: Répartition des malades selon la S_aO_2 :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Basse	237	68
Normale	112	32
Total	349	100

Tableau 55: Répartition des malades selon la pression artérielle en O2 (PaO_2) :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Normale	57	24
Hypoxémie	180	76
Total	237	100

Tableau 56: Répartition des malades selon la pression artérielle en CO2 (PaCO2) :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Normal	76	32
Hypercapnie	126	53.1
Hypocapnie	35	14.8
Total	237	100

Tableau 57: Répartition des malades selon le PH

Valeur	Effectif	Pourcentage
Normal	143	60
Acidose	66	28
Alcalose	28	12
Total	237	100

4-Epreuve d'effort : test de marche de 6min TM6

Ce test est recommandé pour évaluer la capacité d'exercice des patients BPCO. Le but est d'évaluer l'handicap des malades BPCO selon la sévérité de leur maladie. En tenant compte des contre indications qui se sont avérées fréquentes en milieu hospitalier, seuls 97 patients ont en bénéficié, dont 31 femmes et 66 hommes.

La distance parcourue était comprise entre 250 et 349 m pour 38.1% des cas, 36 % entre 150 et 249, 14.4 % ont parcouru plus de 350 m et 11.5% <150m.

Tableau 58: Répartition des malades selon le TM6:

Distance parcourue(m)	Effectif	Pourcentage
≥ 350	14	14.4
250-349	37	38.1
150-249	35	36
≤ 149	11	11.5
Total	97	100

5-Exploration cardio-vasculaire :

5-1- Electrocardiogramme (ECG) :

L'ECG est une méthode de référence de diagnostic de l'hypertrophie ventriculaire droite, les signes électrocardiographiques sont cependant tardifs et peuvent manquer jusqu'à la fin de l'évolution de la maladie.

Tous les malades ont bénéficié d'un ECG dont les résultats sont dominés par les signes d'HVD dans 23.2% des cas, signes d'HAD dans 16.3% des cas et des troubles du rythme dans 6.8% des cas.

Tableau 59: Répartition des malades selon les signes ECG:

Aspect	Effectif	Pourcentage
Pas de signe de CPC	245	70.2
Signes d'HVD	81	23.2
Signes d'HAD	57	16.3
Troubles du rythme	24	6,8

5-2-Echographie cardiaque :

Une des principales complications de la BPCO est l'apparition d'une hypertension pulmonaire HTP définie par une pression pulmonaire artérielle moyenne (PAPm) \geq à 25mmHg au repos. Les mesures doppler, couplées à l'échocardiographie, permettent la mesure instantanée des vitesses et, par extrapolation, la quantification des gradients de pressions artérielles pulmonaires systoliques et diastoliques, c'est l'examen non invasif de référence devant toute suspicion d'HTP. Cependant, le cathétérisme cardiaque droit reste l'examen de référence pour le diagnostic positif d'HTP.

La classification clinique de l'HTP distingue 5 groupes (ESC/ ERS guidelines 2015) :

Groupe 1: correspond à l'hypertension artérielle pulmonaire: HTAP

(idiopathique, héritable, médicamenteuse, veino-occlusive, persistante du nouveau né).

Groupe 2: correspond à l'HTP des cardiopathies gauches.

Groupe 3: correspond à l'HTP des maladies respiratoires et /ou hypoxémie chroniques.

Groupe 4 : correspond à l'HTP liée à une obstruction artérielle pulmonaire.

Groupe 5: regroupe l'ensemble d'HTP pré-capillaire, d'origine multifactorielle ou incertaine.

79% des patients ont bénéficié d'échographie cardiaque couplée au doppler, qui a montré une dilatation des cavités droites dans 58.8% des cas, une HTP dans 64.1% des cas et une dilatation des cavités gauches dans 31.1% des cas.

5-2-1-Estimation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) :

Tableau 60: Répartition des malades selon l'estimation de la Papm:

Valeur	Effectif	Pourcentage
Normale	99	35.9
Augmentée	177	64.1
Total	276	100

Tableau 61: Répartition des malades selon la sévérité de la Papm:

Valeur	Effectif	Pourcentage
≤ 40 mmHg	126	71.2
>40mmHg	51	28.8
Total	177	100

Parmi les malades BPCO avec HTP, seul 28.7% d'entre eux ont présenté une HTP sévère > 40 mmHg

5-2-2- Les autres données de l'écho- cœur :

Tableau 62: Répartition des malades selon les autres données de l'écho-cœur :

Aspect	Effectif	Pourcentage
HAD	56	20.2
HVD	107	38.7
HVG	86	31.1

HAD : hypertrophie auriculaire droite

HVD : hypertrophie ventriculaire droite

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

6-Examens biologiques

Concernant les résultats du bilan biologique nous avons retrouvé :

6-1- NFS:

Tous nos malades ont bénéficié d'une NFS.

Elle a permis de repérer une polyglobulie (20.3% des cas) secondaire à une hypoxémie chronique mal corrigée dans le contexte d'une BPCO compliquée d'une insuffisance respiratoire chronique, plus souvent une anémie (26.6% des cas) .Une hyperleucocytose dans le cadre de phénomène inflammatoire ou infectieux (67.9% des cas), parfois une lymphopénie (7%) en cas de virose mais cependant de très faible spécificité.

6-1-1-Hémoglobine (Hb) :

L'OMS définit l'anémie par une concentration en Hb inférieure à 12 g /dl chez la femme et 13g/dl chez l'homme.

Les chiffres de l'hémogramme de la polyglobulie sont : chez l'homme, une Hb > 18g/dl et /ou un taux d'hématocrite >54%. Chez la femme, une Hb >16 g/dl et/ou un taux d'hématocrite >47%. Ainsi, et en suivant ces définitions aussi bien chez les hommes que chez les femmes, nous avons classé nos patients en ceux présentant une anémie, ceux avec une polyglobulie et ceux avec un hémogramme normal.

Tableau 63: Répartition des malades selon le taux de l'Hb :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Anémie	93	26.6
Polyglobulie	71	20.3
Normale	185	53
Total	349	100

L'érythropoïèse est modifiée dans la BPCO, de ce fait les anomalies observées sur la lignée érythroïde sont fréquentes.

6-1-2-Globules blancs GB :

Tableau 64: Répartition des malades selon le taux des GB :

GB		
Valeur	Effectif	Pourcentage
Normal	112	32.1
Augmentée	237	67.9
Total	349	100

6-1-3-Eosinophilie :

La mesure du nombre d'éosinophiles circulants a été associée à la survenue d'exacerbations plus fréquentes au cours de l'histoire naturelle de la BPCO. Dans notre série, seuls 28.3% des malades avaient une hyper éosinophilie ≥ 300 .

Tableau 65: Répartition des malades selon le taux de l'éosinophilie :

Valeur	Effectif	Pourcentage
< 300 cell(u)	250	71.7
≥ 300 cell(u)	99	28.3
Total	349	100

6-2- CRP :

L'interprétation d'une CRP élevée dans la BPCO en état stable est complexe du fait que d'autres états ou affections chroniques peuvent aussi être en cause, comme les maladies cardiovasculaires, la sédentarité et l'obésité.

La CRP est d'autant plus élevée qu'il existe des exacerbations de BPCO plus fréquentes (≥ 2 / an) ou une P_{aO_2} basse, mais la corrélation avec le VEMS est relativement faible, voire absente.

Tableau 66: Répartition des malades selon le taux de la CRP :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Négative	21	6.5
Positive	300	93.4
Total	321	100

Le chiffre est impressionnant puisque 93.4% des patients BPCO avaient une CRP positive.

La pro calcitonine n'a pas été dosée par manque de moyens du laboratoire du CHU.

6-3- Glycémie :

Tableau 67: Répartition des malades selon la valeur de la glycémie :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Normale	190	54.5
Elevée	159	45.5
Total	349	100

A l'admission, seuls 100 patients avaient des ATCDs connus de diabète. Au cours de l'hospitalisation, 59 autres patients avaient un diabète méconnu de découverte récente, diabète inaugural diagnostiqué dans le service.

6-4- Cholestérolémie :

Tableau 68: Répartition des malades selon le taux de la cholestérolémie :

Valeur	Effectif	Pourcentage
Normale	26	8.4
Augmentée	285	91.6
Total	311	100

Parmi les malades à risque (en surpoids ou obèses, diabétiques, sédentaires, le stress psychosocial, prise de certains médicaments tels que les diurétiques, les thiazidiques, B bloquants), 91.6% avaient une dyslipidémie.

Au total : concernant les résultats du bilan biologique nous avons trouvé :

- A l'hémogramme une anémie chez 26.6% des cas et une polyglobulie chez 20.3% des patients
- Une hyperglycémie chez 45.5% des cas, une hypercholestérolémie chez 91.6% des malades obèses avec une hypertriglycéridémie chez 88.3% d'entre eux, une hypocalcémie chez 22.5% des cas parmi les 80 malades chez qui l'examen a été réalisé, une hypo albuminémie chez 35.4% des cas parmi 93 malades.
- Le dosage de la CRP est revenu positif chez presque tous les patients.

NB : Le dosage de la procalcitonine n'a pas été fait par manque de réactif dans le laboratoire du CHU.

Tableau 69: Répartition des patients BPCO selon les résultats du bilan biologique :

Bilan biologique	Résultats	Cas	%
A- Numération de formule sanguine		349	100
	Anémie	93	26.6
	Polyglobulie	71	20.3
	Hyperleucocytose a PNN	237	67.9
B-Bilan métabolique :			
Glycémie à jeun		349	100
	Normale	190	54.5
	Hyperglycémie	159	45.5
Cholestérol		311	89.1
	Normal	26	8.4
	Hypercholestérolémie	285	91.6
Triglycérides		143	40.9
	Normaux	16	11.2
	Hypertriglycéridémie	127	88.8
Calcémie		190	54.4
	Normale	147	77.3
	Hypocalcémie	43	22.6
Albuminémie		221	63.3
	Normale	142	64.2
	Diminuée	79	35.8
C-Bilan inflammatoire :			
CRP		321	91.9
	Négative	21	6.5
	Positive	300	93.4
Fibrinogène		191	54.7
	Normal	50	26.1
	Augmenté	141	73.9

7- les causes d'hospitalisation

7-1-Les exacerbations :

En pratique, la gravité est appréciée sur des éléments cliniques et une analyse complémentaire. Dans notre série, 133 malades soit 38.1% des cas ont présenté une exacerbation grave ayant motivé leur hospitalisation immédiate.

Les facteurs déclenchant des exacerbations étaient :

7-1-1-les infections :

7-1-1-1 -Les infections présumées d'origine virale :

Les exacerbations aiguës de BPCO : EA BPCO sont plus fréquentes en hivers, période où les infections virales des voies aériennes supérieures sont plus fréquentes.

Parmi les 133 malades admis pour exacerbation grave, seuls 33 malades soit 9.4% ont été vaccinés contre la grippe saisonnière.

55 malades ont présenté une grippe déclenchant l'EABPCO soit 41.3% des malades en EABPCO.

7-1-1-2-Les infections présumées d'origine bactérienne :

Dans un modèle humain d'infection à rhinovirus (HRV), 60% des patients atteints de BPCO présentaient une infection bactérienne 9 à 15 jours après l'infection virale, principalement à *Haemophilus influenzae* issu du microbiote préexistant.

La purulence, ou la majoration de la purulence de l'expectoration lors d'EABPCO semble être le meilleur marqueur d'une origine bactérienne de cette exacerbation.

50 malades ont présenté une infection bactérienne soit 37.5% des malades en exacerbation.

A noter que 31 malades soit 23.3% des cas, ont déclaré que l'épisode actuel était précédé d'un état grippal.

Tableau70: Répartition des patients BPCO selon les étiologies infectieuses de L'EABPCO :

Type de l'infection	Effectif	Pourcentage
Virale	55	41.3
Bactérienne	50	37,5
Coinfection viro-bactérienne	31	23,3

7-1-2- Insuffisance et arrêt du traitement de fond :

Comme cela a été déjà mentionné dans le chapitre de la prise en charge ambulatoire des patients BPCO, le traitement de fond était souvent inadapté.

Ajouté à cela l'observance des patients dépendrait des différentes thérapeutiques utilisées, du sevrage tabagique, des différentes voies d'administration et dispositifs d'inhalation prescrits.

Parmi les 133 malades ayant présenté une exacerbation sévère, 121 malades soit 90.9% n'observaient pas un traitement adapté (médicaments, voies d'administration...)

7-1-3- Autres causes :

7-1-3-1-La pollution :

Les patients semblent présenter plus d'EABPCO lors des pics de pollution. Plusieurs polluants sont incriminés : les particules de diamètre inférieur à 10 um, l'ozone(O3), dioxyde de soufre (SO2) et le dioxyde d'azote (NO2).

Ceci reste difficile à confirmer, vu l'absence d'études environnementales faites dans ce sens dans notre région.

7-1-3-2-La prise médicamenteuse :

Certains médicaments tels que les sédatifs (les anxiolytiques et neuroleptiques sédatifs, les morphiniques) ou les antitussifs peuvent être des facteurs déclenchant une EABPCO.

Leur prise n'a été noté que chez 31 malades soit 8.8% des cas.

Notant que la prise de ces médicaments peut être niée par les malades.

7-1-3-3-Dilatations de bronches (DDB) associées :

Il y' a une nette aggravation des symptômes. Lorsque les exacerbations sont à plusieurs reprises caractérisées par des expectorations purulentes, des DDB doivent être recherchées chez les patients BPCO.

Dans notre série, nous avons dénombré 64 malades avec DDB (18.3% des cas), 53 d'entre eux, étaient parmi les malades exacerbés (soit 39.8% de ceux -ci).

7-1-3-4-Le RGO :

Est un facteur de risque d'exacerbations et est associé à un plus mauvais état de santé.

Dans notre série, nous avons dénombré 95 malades avec RGO (27.7% des cas), 81 d'entre eux, étaient parmi les malades exacerbés (soit 60.9% de ceux-ci).

Au total, les infections semblent représenter l'un des principaux facteurs déclenchant d'une EABPCO : 78.7% des cas.

Les autres étiologies, représentées par l'insuffisance du traitement de fond et la prise de médicaments contre indiqués sont à rechercher systématiquement (91% et 8.8% respectivement). L'implication du RGO (60.9% des cas) et des DDB (39.8% des cas) était significative.

Le rôle de la pollution reste à déterminer.

A noter également que toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EABPCO.

7-2- Aggravation de l'état respiratoire non lié à une exacerbation:

7-2-1 Les pneumopathies aiguës communautaires :

Une aggravation de l'état respiratoire chez un patient atteint de BPCO peut découler d'une exacerbation ou d'un événement concomitant comme une pneumopathie aiguë, un PNO... dans ce cas, il ne s'agit pas d'une exacerbation mais d'une aggravation de l'état respiratoire d'un patient atteint de BPCO.

Dans notre série, 57 patients (soit 16.3% des cas) ont présenté une pneumopathie, compliquée de pleurésie purulente pour 7 malades (2% des cas), de pyo- pneumothorax pour 5 malades (1,43% des cas),

En outre, 12 malades ont présenté un abcès du poumon soit 3.4% des patients.

7-2-2 Les pneumothorax :

La BPCO peut être responsable de pneumothorax spontanés secondaires qui s'accompagnent d'un risque augmenté de récurrences.

50 patients soit 14,3% ont présenté un PNO dont 7 révélateurs d'un cancer bronchique et 12 associés à des pneumopathies excavées et 5 associés à un abcès pulmonaire.

7-2-3 L'anthracose bronchique :

La découverte de taches anthracosiques bronchiques fait évoquer le plus souvent un empoussiérage professionnel, d'autres étiologies doivent cependant être évoquées notamment une possible exposition environnementale non professionnelle due à une pollution domestique. L'anthracose bronchique occasionnant parfois des sténoses multiples responsables de foyers de condensations parenchymateuses avec des troubles ventilatoires, des surinfections, mais aussi le risque de dégénérescence maligne.

Dans notre série, parmi les patients exposés au charbon (exposition professionnelle tels que les mineurs ou domestique par l'exposition à la biomasse), la réalisation d'une fibroscopie bronchique a objectivée de l'antracose chez 139 patients soit 39.8% des cas, dont 45 femmes soit 72.5% des femmes de notre série et 94 hommes soit 32.7% des hommes.

7-2-4- Les accidents thromboemboliques :

L'embolie pulmonaire chez 5 cas soit 1.43% des cas, la thrombose veineuse profonde a été diagnostiquée chez 17 malades soit 4.8%.

7-2-5-Le poumon cardiaque ou l'IVG :

12 malades (3.4%) ont été admis pour détresse respiratoire suite à une IVG confirmée au cours de leur hospitalisation.

7-3-Complications liées à certaines comorbidités :

7-3-1 le cancer bronchique :

Le cancer bronchique et la BPCO sont deux des pathologies les plus fréquentes et les plus meurtrières.

Les liens entre les deux maladies sont encore mal expliqués, mais il existe de nombreux arguments sous-tendant une physiopathologie commune.

On citera des anomalies génétiques et épi-génétiques communes, des facteurs mécaniques, des activations communes des voies de signalisation.

Dans notre série, on a diagnostiqué 114 malades BPCO présentant un cancer bronchique, soit 32.6% des cas répartis de la façon suivante :

Tableau 71 : Répartition des cancers bronchiques selon l'anapath :

Type anatomopathologique	Effectif	Pourcentage
Adénocarcinome	52	45.6
Carcinome épidermoïde	49	42.9
Carcinome à petites cellules	9	7.8
Carcinome à grande cellules	4	3.6
Total	114	100

7-3-2 L'Overlap syndrome :

C'est la coexistence de BPCO et de SAHOS.

Les études épidémiologiques récentes n'ont pas confirmé l'hypothèse que la présence de BPCO favoriserait la survenue d'un SAHOS et vice versa, la coïncidence des deux affections est le fait du hasard mais elle n'est pas exceptionnelle car il s'agit de pathologies très répandues.

Dans notre série ont été enregistrés et confirmés 59 patients soit 16.9%.

7-3-3L'Asthme COPD Overlap (ACO) :

Les définitions du terme ACO sont diverses mais correspondent à une réalité rencontrée régulièrement en pratique clinique : l'existence de patients ayant à la fois des caractéristiques de BPCO (obstruction bronchique incomplètement réversible et exposition à des toxiques inhalés, principalement le tabac) et d'asthme (antécédents, atopie, réversibilité $\geq 12\%$ ≥ 200 ml du VEMS, variabilité des symptômes ...).

Seuls 17 patients soit 4.8% des malades de notre série ont réunis les critères suivants :

- Historique de diagnostic d'asthme, surtout avant 40 ans.
- Importante variabilité des symptômes et de l'obstruction bronchique (écart >400 ml).
- Historique personnel ou familial d'allergies, historique familial d'asthme.

7-4- Autres étiologies d'admission :

7-4-1- Les pleurésies :

7 cas soit 2% de pleurésies purulentes et 24 cas soit 6.8% de pleurésies métastatiques...

7-4-2- Kyste hydatique pulmonaire (KHP) :

7 cas soit 0.02%.

7-4-3- Aspergillomes :

8 cas soit 0.02%.

8-Evolution:

Il a été déjà constaté dans le chapitre des causes d'hospitalisation que la majorité des malades BPCO étaient hospitalisés aux stades de complications telles que les exacerbations, les pneumothorax, les surinfections, les embolies pulmonaires ...

L'insuffisance respiratoire chronique a été notée chez 86 malades soit 24.6% des cas et 26 malades sont décédés au cours de leur hospitalisation soit 7.4% de la population étudiée.

9-Classification des malades BPCO

9-1-Chez les malades admis dans le service en état stable :

Une appréciation de l'impact de la BPCO chez un patient donné associe l'évaluation des symptômes à la classification spirométrique et/ou au risque d'exacerbation du patient (GOLD 2011), ce qui a concerné 101 malades de notre série admis de janvier 2016 jusqu'à décembre 2016. Une amélioration de l'outil d'évaluation ABCD a été proposée, qui sépare les cotations spirométriques des groupes ABCD (GOLD 2017), ayant concerné les 248 malades restants admis pendant les 2 dernières années de recrutement 2017, 2018.

Dans le protocole d'évaluation amélioré, les patients doivent subir une spirométrie pour déterminer la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air (cotation spirométrique). Ils doivent ensuite se soumettre à une évaluation de leur dyspnée au moyen du m MRC ou de leurs symptômes au moyen du CAT. Enfin, leurs antécédents d'exacerbations (y compris les hospitalisations antérieures) doivent être enregistrés.

9-2-Chez les malades admis dans le service en exacerbation :

L'évaluation améliorée ne peut être réalisée qu'après stabilisation des malades. Aucune étude n'a montré qu'un calendrier spécifique de suivi à la sortie d'hospitalisation était associé à une meilleure évolution.

Cependant, en cas d'exacerbation sévère, on a planifié une consultation de pneumologie avec contrôle spirométrique entre 1 et 2 mois. Un contrôle spirométrique avant la sortie n'est pas nécessaire car souvent associé à une sous-estimation de la fonction pulmonaire.

Cette classification peut faciliter la prise en considération de traitements personnalisés (prévention des exacerbations versus soulagement symptomatique) et contribuer également à guider l'escalade ou la désescalade des stratégies thérapeutiques chez un patient donné.

Le CAT (COPD Assessment Test) mesure de l'impact des symptômes de la BPCO, mais ne considère pas les patients en groupes de gravité des symptômes dans le but du traitement.

L'utilisation d'une évaluation complète des symptômes est recommandée.

Tableau 72 : Répartition des malades selon le score CAT :

Score	Effectif	Pourcentage
<10	133	38.1
>=10	216	61.8

Tableau 73 : Répartition des malades selon la classification GOLD2011 :

Groupe	Effectif	Pourcentage
A	18	17.9
B	21	20.7
C	32	31.6
D	30	29.7
Total	101	100

La majorité de nos patients ont été classés groupe C (31.6%) et D (29.7%), puis les malades du groupe A (17.9%) et B (20.7%).

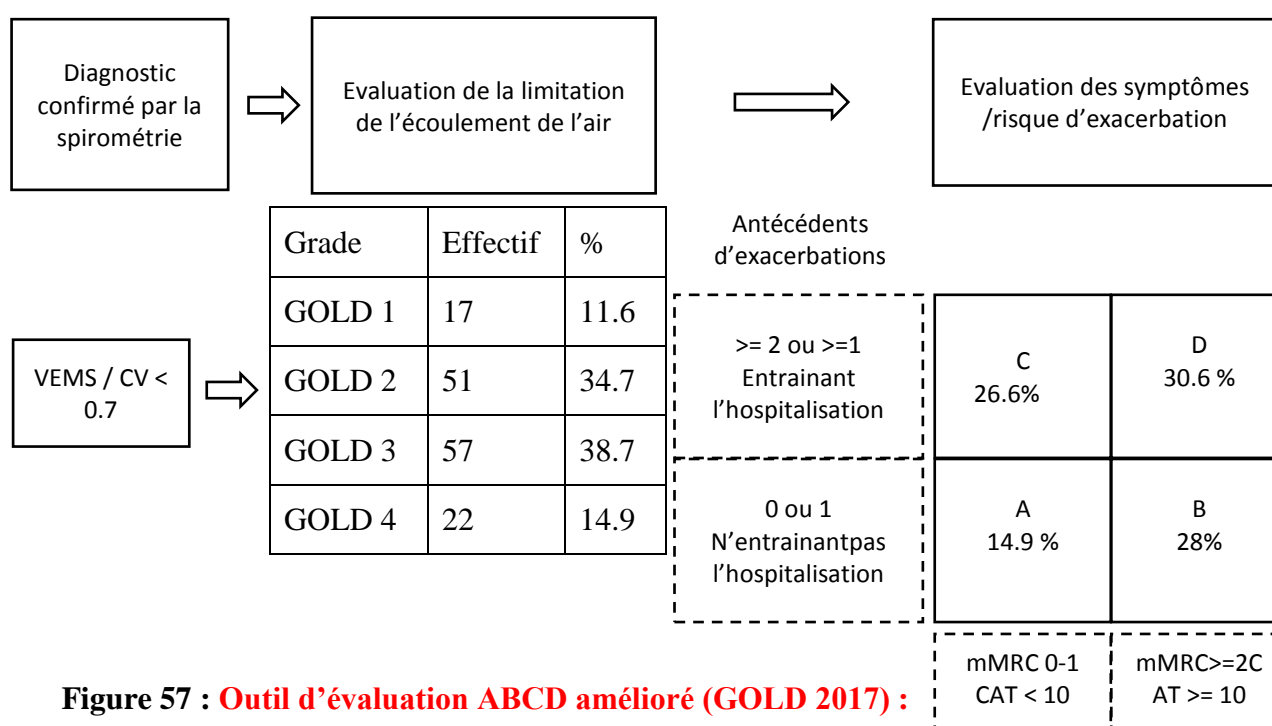


Figure 57 : Outil d'évaluation ABCD amélioré (GOLD 2017) :

Tableau 74 : Répartition des malades selon la classification GOLD 2017 :

Groupe	Effectif	Pourcentage
A	37	14.9
B	69	28
C	66	26.6
D	76	30.6
Total	248	100

La majorité de nos patients ont été classés groupe D (30.6%) et B (28%), les malades du groupe A n'ont représenté que 14.9% des malades.

10- Durée d'hospitalisation

Tableau 75 : Répartition des malades selon la durée d'hospitalisation:

Durée d'hospitalisation (jours)	Effectif	Pourcentage
< 10	24	6.8
10 -20	121	34.6
20-40	105	30
40-60	69	19.7
>60	30	8.8

- Durée minimale : 6 jours.
- Durée maximale : 71 jours.
- Moyenne : 27,8 jours.
- Etendue : 65.
- Ecart type : 15.2.

11- Stratégie thérapeutique

Une fois la BPCO diagnostiquée, nous assurons à nos malades une gestion efficace fondée sur une évaluation individuelle afin de réduire les symptômes actuels et les risques futurs d'exacerbations, pour ce, nous suivons les recommandations GOLD qui proposent une personnalisation du traitement en fonction du niveau des symptômes et du risque d'exacerbations de l'individu, ainsi, une fois nos malades BPCO classés, ils sont soumis à un traitement pharmacologique adapté, malgré l'absence sur le terrain de certaines molécules pharmacologiques.

Pour tous nos patients BPCO, la vaccination antigrippale a été réalisée, et des ordonnances comportant les 2 vaccinations antipneumococciques leurs sont délivrées en vue de se les procurer de l'étranger, vu le manque dans notre pays.

Cependant, la stratégie de gestion des malades BPCO ne se limite pas aux traitements pharmacologiques et doit être complétée par des interventions non pharmacologiques appropriées.

D'abord, **tous les patients fumeurs** ont bénéficié du conseil minimal pour le sevrage tabagique, cependant, par absence d'un centre de sevrage actif dans notre ville, et l'absence de molécules pharmacologiques de sevrage tabagique dans nos officines, aucun patient n'a bénéficié d'un programme de sevrage tabagique complet.

L'Oxygénothérapie de Longue Durée OLD a été indiquée chez près de 25% des malades de notre série, **Le soutien ventilatoire** (VNI à domicile ou CPAP) a été indiqué chez 81 malades, soit 23.2% des cas.

Dans la prise en charge thérapeutique de la BPCO, par défaut de centres de référence, **aucun de nos patients n'a bénéficié de réhabilitation respiratoire.**

La chirurgie interventionnelle : parmi les 50 patients ayant compliqués de PNO, 43 malades, soit 12.3% des cas, sélectionnés avec bullage, ont subis de résection de bulles +/- talcage sous vidéothoroscopies.

Chapitre III : ANALYSE ET COMMENTAIRES

I- Caractéristiques individuelles de la population étudiée

1- Age et sexe :

La majeure partie des études (62 %) concernent les sujets de plus de 40 ans, en particulier ceux entre 40 et 64 ans. La prévalence de la BPCO augmente avec l'âge, avec un risque multiplié par cinq pour les plus de 65 ans, comparés aux sujets de moins de 40 ans (1,3).

Pour notre série, l'âge moyen est de 62 ans, avec des extrêmes allant de 29 à 84 ans, il est plus bas dans la série de Arrad (Maroc) (2) et Cissé (Sénégal) (125), alors qu'il est plus proche de celui constaté par l'étude de Ourari (Tunisie) (29).

Tableau 76 : Age moyen des malades BPCO selon différentes séries :

Série	Arrad (Maroc)	Ourari (Tunisie)	Cissé (Sénégal)	Notre Série
Nbre de cas	72	150	54	349
Age moyen	58	67	54	63
Sexe F/H	7/65	53/97	6/48	62/287

Avant 40 ans, la BPCO dans notre série est rare ne représentant que 2.6% des cas, elle augmente significativement à partir de 40 ans avec un pic de fréquence pour la tranche d'âge 60-69 ans estimé à 30,9% des cas, nos résultats sont en accord pratiquement avec toutes les études suivantes (1,4,163) :

Raherison a publié les résultats de différentes études (1).

Tableau 77 :Prévalence de la BPCO en fonction de l'âge (1):

Age	Etude n	Cas	Population totale	Prévalence %
<40 ans	9	1074	25362	2.7
≥40 ans	34	4933	46035	9.7
40 – 64 ans	23	2793	30942	7.6
≥65 ans	11	2140	15153	15

Fuhrman a publié également la prévalence de la BPCO et de la bronchite chronique, études comportant des données pour la France, selon le tableau suivant (10) :

Tableau78 :Prévalence de la BPCO, études comportant des données pour la France(10) :

Année	Population étudiée	Définition	Prévalence %
1991-1993	Population générale entre 20-44 ans	Toux avec expectoration chronique.	9.2
		BPCO VEMS/CV <0.70	1.5
2002-2003	Population générale ≥ 45 ans	Toux avec expectoration chronique.	9.6
		BPCO VEMS/CV <0.70	3.5

L'étude **BREATH** retrouve une prévalence de la BPCO à 3.6% en Algérie (50), Khelafi retrouve une prévalence de la BPCO dans la population générale de plus de 21 ans à 4.9%, elle est rare avant 40 ans (0.1%) et atteint 9.2% chez les 40 ans et plus. L'analyse de la prévalence montre qu'elle augmente avec l'âge, passant de 7.2% entre 40 et 64 ans à 13.8% après 65 ans(4).

Hacène Cherkaski, dans la commune d'Elhadjar (Annaba), retrouve une prévalence globale de la BPCO de 8.8%, qui avait tendance à augmenter avec l'âge et passait de 4.2% dans le groupe d'âge 40-49 ans à 22.5% chez les individus de 70 ans et plus (26).

Kherbi , dans son étude concernant un échantillon de 635 personnes, composé de militaires et de personnels civils relevant de la cinquième région militaire, âgés de 40 ans et plus, retrouve une prévalence globale de 5.35%(31).

Donc, la BPCO frappe les catégories de populations les plus vulnérables. Le nombre de patients atteints de BPCO est faible chez les populations jeunes et augmente rapidement après l'âge de

40 ans avec des répercussions sociales et professionnelles importantes puisque la BPCO touche des populations à une période où elles sont encore en activité. Les personnes de 65 ans et plus, davantage exposés aux risques de perte d'autonomie et de dépendance sociale, sont les plus touchés par la BPCO (163).

Quant au sexe, la prédominance masculine est nette, aussi bien dans notre série (82.3% d'hommes contre 17.7% de femmes, soit un sex-ratio de 4.65) que dans la plupart des autres séries (Arrad, Ourari, Cissé)(2,29,125).

Raherison a publié, concernant la prévalence de la BPCO en fonction des critères démographiques, les résultats suivants en fonction du sexe (1) :

Tableau 79 : Prévalence de la BPCO en fonction du sexe(1) :

Sexe	Etude n	Cas	Population totale	Prévalence%
Homme	27	16480	327293	11
Femme	27	12024	356398	5

Selon Khelafi, la prévalence de la BPCO chez l'homme est de 16.1% et de 2.5% chez les femmes (4).

Hacène Cherkaski retrouve une prévalence de 11.9% chez les hommes versus 5.7% chez les femmes(26).

Cette prédominance masculine dans notre pays a été aussi constatée dans l'étude **BREATH** : Algérie (96.2%), Tunisie (94.3%), Maroc (93.5%), Egypte (86.6%), Syrie (71.1%), Jordanie (83.6%), Emirats Unies (92.6%), Arabie Saoudite (85.6%), Turquie (55.5%), Pakistan (83.3%)(50).

De plus, dans notre série la répartition par sexe selon l'âge a retrouvé que la BPCO est d'apparition plus tardive chez les femmes, elle se fait dans 88.4% des cas après l'âge de 60 ans. Cette même constatation a été faite par Khelafi puisqu'elle trouve dans sa série que le diagnostic de la BPCO chez les non-fumeurs est généralement très tardif, il se fait après 65 ans, à l'occasion d'une exacerbation ou d'une atteinte du lobe moyen en rapport avec une sténose liée à une importante anthracose bronchique (4).

2-Mode de vie et niveau socio-économique :

Un niveau socio-économique bas (dans 24.9% des cas), des familles nombreuses avec beaucoup d'enfants à charge (une moyenne de 5 enfants par famille), des professions peu rentables (artisans/ouvriers, fonctionnaires dans 68% des cas) , une résidence souvent rurale (49% des cas) avec un éloignement des structures de soins, sont autant des facteurs relevés dans l'étude de notre série et qui caractérisent une grande partie de nos cas.

Shohaïmi a précisé par ses études que les sujets vivant dans des conditions socio-économiques défavorisées sont plus à risque de développer une BPCO, après prise en compte du tabagisme(5). Cette constatation a été également faite en France, l'étude NXA retrouve que les populations les plus fragiles sur le plan social sont davantage impactées : pour la tranche de population la plus défavorisée, la mortalité et le taux d'hospitalisation par BPCO sont respectivement de 53% et 45% supérieurs à la tranche de population la plus favorisée (162).

Ainsi, nous pensons, qu'il existe des variations d'incidence selon le statut socio-économique. Celle-ci est plus élevée si le statut est bas.

3-Facteurs de risque :

3-1- Le tabagisme :

L'analyse des données confirme que le tabagisme actif reste le principal facteur de risque de la BPCO, retrouvé dans notre série dans 42.2% des cas. Le risque de BPCO diminuerait chez les ex-fumeurs (38.1% des cas) et encore plus chez les non-fumeurs (19.7% des cas). Ce qui est confirmé par Raherison et Escamilla (1,7).

Le risque attribuable au tabagisme actif dans la BPCO varierait de 40 à 70% selon les pays (1,3,7).

Raherison a publié les résultats de plusieurs études faites dans le monde précisant la prévalence de la BPCO en fonction des critères démographiques y compris le tabagisme (1) :

Tableau 80 : Prévalence de la BPCO en fonction du tabagisme (1) :

Statut tabagique	Etude n	Cas	Population totale	Prévalence %
Fumeur actif	17	3133	24122	15.2
Ex-fumeur	16	1240	15521	12.7
Non-fumeur	16	1235	32542	3.9

Escamilla en France a publié les résultats d'une série de 433 malades BPCO (7) :

Tableau 81 :Prévalence de la BPCO en fonction du tabagisme (7):

Statut tabagique	Effectif	Pourcentage %
Fumeur actif	210	48.7
Ex-fumeur	198	45.7
Non-fumeur	25	5.8

Le tabagisme majore la prévalence de la BPCO avec des taux supérieurs chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. (1, 3, 4, 7, 8, 9, 10,11).

Nos valeurs se rapprochent de celles d'Escamilla (7) cependant, on note dans notre série un taux moins élevé de tabagisme : fumeurs actifs 42.2% vs 48.7% (Escamilla) , ex- fumeurs : 38.1% vs 45.7% (Escamilla), et un taux plus élevé de non-fumeurs :19.7% vs 5.8% (Escamilla).

Ceci est très probablement lié aux différences socioculturelles , notamment du tabagisme de la femme qui est totalement inexistant dans notre série puisque aucune femme n'a été déclarée fumeuse.

Par contre, dans notre région la femme subit le tabagisme passif, présent chez 50 malades dont 47 femmes (75.8% des femmes).

En effet il faut souligner que 4% des BPCO concernent des sujets à priori non-fumeurs, suggérant l'existence d'autres facteurs de risque, tels que le tabagisme passif ou les facteurs d'exposition professionnelle (1, 2, 8, 9). L'exposition passive à la fumée de cigarette, aussi connu comme la fumée de tabac ambiante (FTA), peut également contribuer à des symptômes respiratoires et à la BPCO (279) en augmentant la charge totale des particules inhalées et gaz du poumon, dans ce sens une étude a été faite dans notre service, qui s'est intéressée à la BPCO

de la femme non fumeuse (82 femmes), chez qui le tabagisme de leurs époux constituait le facteur de risque potentiel au développement de la BPCO (25).

Quant à la dose cumulée moyenne, le taux de 46 P/A retrouvé dans la série est supérieur à celui retrouvé par Escamilla dans sa série 36 P/A (7) et se rapproche de celui retrouvé par Jebrak dans sa série 47 P/A (13).

96.4% des anciens fumeurs et fumeurs actuels ont fumé plus de 10 P/A dans notre série, taux nettement supérieur à celui retrouvé dans l'étude **BREATH** en Algérie : 60% des fumeurs ont fumé plus de 10 P/A(50), Kherbi retrouve un taux de 64.7% (31), ceci pourrait être expliqué par la population cible de chaque étude, la notre étant une population de malades compliqués, hospitalisés, chez qui le tabagisme était plus intense par rapport à une population de malades BPCO ambulatoire.

3-2-Autres habitudes toxiques :

La marijuana et le cannabis (retrouvé dans 8% des cas) est également un des facteurs de risque de la BPCO (278). L'association du tabagisme avec la toxicomanie est retrouvée chez 31 patients soit 8.8% des cas, ne constituant pas, ainsi un facteur de risque potentiel de BPCO dans notre région.

3-3- L'exposition professionnelle :

Une revue de la littérature effectuée par l'ATS a rapporté que la fraction de risque attribuable aux étiologies professionnelles est d'environ 15% pour la bronchite chronique (8 études, valeurs extrêmes: 11 à 26%) et de 19% pour le trouble ventilatoire obstructif TVO (5 études, valeurs extrêmes de 9 à 56%) (14).

Ces résultats ont été confirmés par Andujar, Marescaux et Guillien (9, 16, 17).

Les données concernant l'Afrique restent parcellaires et ont concerné des populations exposés en zones minières et en milieu agricole. La prévalence de la bronchite chronique chez les travailleurs non exposés varie de 3.5% à 17% et est plus élevée chez les travailleurs exposés (4.1 à 38.5%) (1).

Dans notre série, l'exposition professionnelle est présente dans 36.7% des cas, ce qui se rapproche des valeurs publiées par les études sus citées (1, 9, 14, 16, 17), les principales expositions étaient en milieu industriel 25% des cas, la cimenterie en chef de file puisque les maçons représentent 42.1% de l'ensemble des expositions professionnelles de notre série, constatation également faite par Hnizdo (18), en milieu agricole (6.9%) où les sujets sont exposés de manière importante à des particules organiques (poussières végétales, toxines bactériennes ou fongiques) notamment chez les ouvriers des silos, exposition décrite par Guilien (17), et en milieu textile (3.4%) où les sujets sont exposés aux poussières de coton, ce qui est proche des constatations publiées par Andujar (5.1%). (9).

L'exposition professionnelle prolongée et intense peut provoquer la BPCO et ce indépendamment du tabagisme actif (9, 14, 16, 17), ceci ne peut être vérifié dans notre série puisque 98.4% des exposés professionnellement sont ou étaient des fumeurs actifs, cette constatation nous conduit à confirmer qu'il existe « une synergie de toxicité entre l'exposition à des polluants en milieu professionnelle et le tabagisme » (14).

3-4- La pollution :

3-4-1- La pollution intérieure domestique :

L'exposition à la pollution intérieure, en particulier dans les pays en voie de développement constitue un risque important de BPCO (risque attribuable à 35%) (20), ceci est bien apprécié dans notre série puisque plus de la moitié des patients y sont exposés et encore plus des ¾ de nos femmes ont subi ce type de pollution liée à l'exposition à des fumées lors de la cuisson ou du mode de chauffage dans des logements mal ventilés.

En Chine, la prévalence de la BPCO chez les femmes non fumeuses serait trois fois plus élevée en milieu rural, comparativement aux femmes vivant en milieu urbain et non exposées (20, 281). Près de trois milliards de personnes dans le monde utilisent la biomasse et le charbon comme source principale d'énergie pour la cuisson, le chauffage et d'autres besoins des ménages, donc la population à risque est très grande dans le monde entier (282).

Le diagnostic de BPCO de ces non-fumeuses est généralement très tardif, il se fait après 65 ans (4). Il est porté après 60 ans pour plus de 90% des femmes de notre série.

Cette exposition est en nette régression du fait de la généralisation, même en milieu rural, de l'usage de l'énergie fossile dans notre pays y compris dans notre région.

3-4-2-La pollution urbaine :

Le rôle de la pollution atmosphérique en terme de facteur de risque est mal connu dans notre région. Dans le monde, son impact a été mis en évidence en tant que facteurs aggravant chez les patients les plus sévères lors des pics de pollution par Wordley et Ko (21,22).

Les hauts niveaux de pollution de l'air urbain sont nocifs pour les personnes souffrant d'une maladie cardiaque ou pulmonaire existante. Le rôle de la pollution de l'air extérieur comme facteur de risque de BPCO est peu clair, mais son rôle semble être relativement faible chez les adultes par rapport au rôle du tabagisme (283).

Cependant, il est prouvé que la pollution atmosphérique a un impact significatif sur la maturation des poumons. Par exemple, l'étude de la santé des enfants a constaté que les enfants des communautés des plus hauts niveaux de dioxyde d'azote (NO₂) et de particules <2,5 µm de diamètre aérodynamique (P_{2,5}) étaient à peu près 5 fois plus susceptibles d'avoir une fonction pulmonaire réduite (définie comme VEMS<80% de la valeur prédite) par rapport aux enfants des communautés avec les plus bas niveaux de NO₂ et de P_{2,5} (284,285).

Très important, la réduction du NO ambiant et des niveaux de PM_{2.5} atténue considérablement le risque de subir un retard de croissance pulmonaire. Intéressant de prévoir ce type d'études dans notre pays.

Les effets à court terme de la pollution atmosphérique joueraient un rôle dans l'aggravation de la maladie. Plusieurs études ont démontré que les admissions pour exacerbations de BPCO augmentaient les jours de pics de pollution (21,22).

La wilaya de Sétif occupe une position centrale, entourée de 6 wilayas, grâce à un important réseau routier (routes nationales et autoroutes), Sétif est devenue un passage obligé de flux humains venant des différentes régions du pays. Elle comporte également une zone industrielle des plus actives du pays, elle est également le siège d'une rénovation radicale de ses infrastructures urbaines : installation du tramway, rénovation des réseaux d'eau, de gaz et des fibres optiques..., rendant ainsi la wilaya un grand chantier pollué qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des symptômes respiratoires et de la fréquence des EA BPCO.

3-5-Autres facteurs :

3-5-1- Age et sexe :

L'âge est souvent répertorié comme un facteur de risque de BPCO. On ne sait pas si le vieillissement seul conduit à la BPCO ou si l'âge reflète la somme des expositions cumulées pendant toute la vie (270). Le vieillissement des voies respiratoires et du parenchyme imitent certains des changements structurels associés à la BPCO (270). Rappelons que pour notre série, l'âge moyen était de 62 ans, avant 40 ans, la BPCO est rare ne représentant que 2.6% des cas, elle augmente significativement à partir de 40 ans avec un pic de fréquence pour la tranche d'âge 60-69 ans estimé à 30.9% des cas.

Quant au sexe, dans le passé, la plupart des études ont rapporté que la prévalence de la BPCO et sa mortalité sont plus importantes chez les hommes que les femmes, mais des données plus récentes des pays développés ont rapporté que la prévalence de la BPCO est maintenant à peu près égale chez les hommes et les femmes, ce qui reflète probablement l'évolution des tendances du tabagisme dans les pays développés (271), ce qui n'est pas le cas dans notre série puisque le tabagisme actif de la femme est inexistant dans notre région, ce qui explique la forte prédominance masculine et la différence significative en fonction du sexe de la BPCO dans notre étude.

Bien que controversées, certaines études ont même suggéré que les femmes sont plus sensibles aux effets de la fumée de tabac que les hommes (272), entraînant une maladie plus grave pour une quantité équivalente de cigarettes consommées (273). On ne saurait jamais analyser cette notion du fait du tabagisme inégal entre les deux sexes dans notre population d'étude.

3-5-2 -Croissance et développement pulmonaire :

Il nous était impossible de préciser le poids de naissance de nos patients, ce qui était bien souhaitable, vu l'existence d'une relation confirmée entre développement pulmonaire et VEMS à l'âge adulte. En effet, une grande étude et méta-analyse a confirmé une association positive entre VEMS et poids de naissance à l'âge adulte (275) et plusieurs études ont montré un effet néfaste des infections pulmonaires de la petite enfance.

3-5-3- Les infections :

Les travaux de Keicho et d'Elliot ont démontré que par sa liaison à l'ADN la protéine Adénovirale E1A favorise le recrutement et l'activation de gène pro- inflammatoires (23,24).

Donaldson retrouve qu'à l'âge adulte, la survenue répétée d'exacerbation d'origine virale ou bactérienne pourrait aggraver le déclin de la fonction respiratoire (27).

Dans notre série, 43.5% des malades avaient fait au moins 2 exacerbations (dominées par l'origine infectieuse) dans l'année écoulée aggravant ainsi leur fonction respiratoire.

Les infections jouent un rôle dans les exacerbations de BPCO, mais leur effet sur le développement de la maladie est moins clair. Il est prouvé que l'infection VIH accélère l'apparition de l'emphysème et la BPCO liée au tabagisme (291) ; cependant, aucun patient de notre série n'était VIH positif, c'est un facteur de risque qui reste négligeable dans notre région.

La tuberculose a également été identifiée comme un facteur de risque de BPCO (292). En outre, la tuberculose est à la fois un diagnostic différentiel de la BPCO et une comorbidité potentielle (294). Près de 20% soit le 1/5^{ème} de nos patients avaient des ATCDs de tuberculose pulmonaire, constituant ainsi un facteur de risque à rechercher systématiquement chez les patients BPCO de notre région. En effet les études transversales multicentriques, en Amérique Latine PLATINO (150) et PREPOCOL (305), et en Chine (306), toutes les trois avec des effectifs larges et une méthodologie identique, retrouvent un lien statistique entre la tuberculose guérie et l'obstruction bronchique chronique. Dans l'étude PLATINO, il est également souligné que la notion de tuberculose pulmonaire antérieure est associée aux stades spirométriques obstructifs les plus sévères (150).

3-5-4- Facteurs génétiques :

Stoller, Toggart et bien d'autres (30, 32) prouvent que le déficit sévère en α_1 antitrypsine est impliqué dans la genèse de la BPCO. Ce déficit concerne 1 à 3% des patients BPCO.

On ne saurait estimer le rôle de ce déficit dans notre série, vu l'absence d'une analyse biochimique fiable au niveau du laboratoire central du CHU, et le coût élevé de ce dosage dans les laboratoires privés.

3-5-5- Facteurs socio-économiques :

Les sujets vivant dans des conditions socioéconomiques défavorisées sont plus à risque de développer une BPCO après prise en compte du tabagisme. Cependant, ce critère regroupe probablement différents facteurs de risque tels que l'alimentation, le risque d'infections et

l'exposition professionnelle. Ces facteurs existant depuis l'enfance pourraient avoir une incidence sur la fonction respiratoire à l'âge adulte.

Il existe des preuves solides que le risque de développer une BPCO est inversement proportionnel au niveau socio-économique, la précarité et la mal nutrition aggravent le risque de BPCO (1,5,171,173).

Ce qui est très compatible avec les résultats obtenus de notre série puisque la plupart des patients sont issus d'un niveau social moyen à bas (81.9% des cas).

3-5-6 Hyperréactivité bronchique :

Une hyperréactivité bronchique non spécifique est présente chez deux tiers des patients BPCO environ. La présence et la sévérité de cette hyperréactivité sont associées à un déclin plus rapide du VEMS , particulièrement chez les sujets qui continuent à fumer (171).

L'asthme peut être un facteur de risque pour le développement de la limitation du débit d'air chronique et la BPCO .Dans notre population d'étude, les antécédents d'asthme, d'allergie respiratoire (voies aériennes supérieures et inférieures) ont été notés dans 21.8% des cas.

Dans un rapport d'une cohorte longitudinale du Tucson, étude épidémiologique de la maladie obstructives des voies respiratoires, les adultes asthmatiques se sont avérés avoir un risque plus élevé de 12 fois à l'acquisition de la BPCO au fil du temps par rapport à ceux sans asthme, après ajustement pour le tabagisme(287).

Une autre étude longitudinale des personnes souffrant d'asthme a révélé que près de 20% des sujets ont développé la limitation du débit d'air irréversible avec réduction le coefficient de transfert (288).

Une troisième étude longitudinale a observé que l'asthme auto-déclarée est associée à une perte excessive de VEMS dans la population générale (289).

Une étude sur la tendance à la baisse de la croissance pulmonaire chez les enfants souffrant d'asthme a révélé que 11% ont atteint la déficience de la fonction pulmonaire conforme à la classification spirométrique de la BPCO à l'âge adulte précoce (293).

3-5-7 Bronchite chronique:

Dans l'étude réalisée par Gershon et ses collègues, la bronchite chronique n'a pas été associée à une diminution accélérée de la fonction pulmonaire (286). Cependant, des études ultérieures ont observé une association entre hypersécrétion de mucus et l'augmentation du déclin du VEMS (290) et chez les jeunes adultes qui fument, la présence de la bronchite chronique a été associée à un risque accru de développer la BPCO (290).

Dans notre série, l'interrogatoire minutieux a révélé que les patients étaient symptomatiques (toux, expectoration, dyspnée) depuis plus de 10 ans dans 79.6% des cas, ce qui se rapproche sensiblement à cette constatation concernant l'association de la bronchite chronique au risque de BPCO (290).

II- Les antécédents et comorbidités :

Une vaste étude d'observation, menée par Divo et son équipe, comprenant 1664 patients BPCO et une période d'observation médiane de 51 mois a identifié 79 comorbidités différentes. Environ 40% des patients sont décédés au cours de la période d'observation, dont 49% des suites d'une maladie respiratoire et 42% des suites d'une maladie non respiratoire (33).

Dans notre série, les malades ont présenté beaucoup de comorbidités à savoir :

1-Les ATCDs cardio-vasculaires :

Les chiffres sont impressionnants, plus de la moitié des patients sont hypertendus, et plus du tiers d'entre eux présentent une coronaropathie, une IVG, un cœur pulmonaire chronique ou des troubles du rythme. Dans une étude menée chez plus de 20000 adultes, la fréquence des maladies cardio-vasculaires chez les patients BPCO était d'environ 20% contre 9% chez les sujets sans BPCO (34).

Selon Patel et Hurst, l'HTA est retrouvée dans 40 à 60% des cas (35), notre chiffre se situe dans cet intervalle. Oujidi, dans son étude concernant l'impact de la pathologie cardiovasculaire dans la prise en charge des patients BPCO au service de pneumologie B du CHUY d'Oran, retrouve un chiffre de 35.5% (81).

D'autres études de Sievi, Puhan, Decramer, Grisl (36, 37, 38, 39) retrouvent une prévalence des cardiopathies ischémiques entre 18.7 et 33.6%, elle est de 20.6% dans notre série.

Sachant que chez les patients BPCO, il a été démontré qu'un dysfonctionnement endothélial cardiaque est nettement plus marqué avec une fonction pulmonaire en baisse et seule une

augmentation de l'activité physique a une influence bénéfique sur ce rapport (40). Pour vérifier cette donnée et vu que les cardiopathies représentent les comorbidités les plus fréquentes des malades BPCO de notre série, une éventuelle relation entre cardiopathies et grades spirométriques sévères GOLD3 et GOLD4 a été recherchée.

Tableau 82 :Khi2 Cardiopathies /GOLD3 et 4 :

Tests du khi-deux CARDIOPATHIES /GOLD3 et 4:					
	Valeur	Ddl	Sig. approx. (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-deux de Pearson	4,398 ^a	1	,036		
Correction pour continuité ^b	3,684	1	,055		
Rapport de vraisemblance	4,393	1	,036		
Test exact de Fisher				,050	,028
Association linéaire par linéaire	4,368	1	,037		
N d'observations valides	349				
a. 0 cellules (0,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 21,10.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Le résultat est significatif statistiquement car la valeur $p=0,036$ est inférieure au niveau de signification choisi ($\alpha=0,05$), $p\text{-value} < \alpha = 0,05$ et donc nous rejetons l'hypothèse nulle et nous acceptons l'hypothèse alternative qui stipule que :

Il y'a une significative association entre les cardiopathies et les grades de sévérité GOLD3 et GOLD4.

En d'autres termes, il y'a suffisamment de preuves pour dire que les cardiopathies ne sont pas indépendantes des grades de sévérité GOLD3 et GOLD4, du fait que :

Khi-deux de Pearson $X^2=0,036$, $ddl=1$, $p=0,036 < 0,05$.

2-ATCDs endocriniens :

Le diabète, l'obésité et la dyslipidémie sont des facteurs aggravant les comorbidités cardiovasculaires. Ils ont été observés respectivement dans 40.4%, 40.8% et 37.5% des cas de notre série. Ils sont associés dans 23.7% (chez 83 malades). Watz retrouve dans son étude une prévalence plus élevée du syndrome métabolique estimé à près de 50% (41).

Typiquement, les patients BPCO atteints d'un syndrome métabolique sont moins actifs avec des marqueurs inflammatoires élevés (41).

On suppose que l'activité inflammatoire élevée n'est pas exclusivement limitée aux poumons mais inclut également le tissu adipeux et cela peut s'accompagner d'une résistance élevée à l'insuline (42,43). Selon Patel, la prévalence du diabète dans la BPCO est de 12 à 13% (35), dans notre série, le taux de diabète dépasse de loin ce chiffre.

3-La dénutrition :

Facteur aggravant la BPCO et les maladies cardio-vasculaires associées, retrouvé dans 14.9% des cas dans notre série. Dans l'étude C2C menée en France, elle était estimée à 20.3% des cas(47)

4-Le RGO :

Dans 27.2% des cas, le RGO est présent, ce qui avoisine le taux retrouvé par Patel estimé entre 30 et 60% (35).

5-Les antécédents respiratoires :

La notion d'asthme, d'allergie et de rhinite, les séquelles de tuberculose pulmonaire sont présentes dans 40.4% des cas de notre série. Ce qui rend parfois le diagnostic difficile, comme ça a été souligné par Raheison et Ait Khaled qui parlent d'un diagnostic de BPCO qui peut être problématique en Afrique et en Asie où la prévalence des infections respiratoires, comme la tuberculose, est élevée, et les patients cumulant les deux facteurs de risque : maladie tuberculeuse et tabagisme (1,44).

6-Les antécédents de cancers :

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

Remarque : nos patients BPCO ont présenté d'autres comorbidités telles que : le cancer du poumon, l'anémie, le syndrome d'apnée du sommeil... qui seront analysées dans les prochains chapitres.

III- Motif de consultation

1. Modalités de recrutement :

Dans plus de 37% des cas, c'est un confrère de médecine générale qui a effectué la première consultation et qui nous a orienté le patient. Il faut savoir que 25.8% des malades ont été également orientés par le service des urgences médicales géré essentiellement par des médecins généralistes. Ce qui revient à dire que 63.3% des patients ont été **vus en premier par un médecin généraliste**.

Les pneumologues ont orienté 121 malades soit 34.6% des cas.

Enfin d'autres spécialistes ont adressé 2% des malades.

2. le délai S1 C1 :(Premier signes cliniques-Prise en charge thérapeutique)

Très variable d'un patient à l'autre en rapport avec la variabilité des présentations cliniques de la BPCO.

On pouvait observer des délais courts ne dépassant pas 30 jours, chez des patients ayant présenté une complication aiguë de la maladie telle que : exacerbation, pneumothorax, pneumopathie ... ce qui a représenté 49.7% des malades.

Par contre, ce délai est plus long allant de 30 à 730 jours pour plus de la moitié des cas, lorsque le malade BPCO était plus ou moins stable.

Le délai moyen est de 59,4 jours (presque 2mois), ce qui est impressionnant.

Notant surtout que l'ancienneté des symptômes respiratoires est de plus de 10 ans dans 79.6% des cas.

Cette latence diagnostique et thérapeutique a été constatée par l'étude d'Escamilla, tous ses patients (n°433) étaient dyspnéiques depuis plus de 10 ans (10).

Le diagnostic de la BPCO est donc porté tardivement, ceci peut être expliqué par :

- La BPCO est une maladie insidieuse, la toux, les crachats et la dyspnée sont perçus comme « normaux » par le patient (46,48,49).

- La négligence des patients à l'égard des symptômes, ils adaptent leurs habitudes de vie, leurs efforts à leur capacité physique, l'handicap n'apparaît que très tardivement, à un stade où la maladie est devenue irréversible (7, 35, 45, 46).
 - Une errance diagnostique et difficultés des médecins généralistes à porter un diagnostic chez un patient dyspnéique, ce qui sera détaillé dans le prochain chapitre.
 - Les conditions socio-économiques qui sont souvent défavorables, des distances géographiques importantes, un taux de couverture médicale par les spécialistes pneumologues qui reste faible notamment dans les zones éloignées de la wilaya de Sétif.
 - Un degré d'information, de sensibilisation et d'instruction de la population qui est faible.
- Ces problèmes du sous-diagnostic de la BPCO se rapprochent sensiblement de ceux évoqués dans les pays développés par Hangaard

Figure 58 : Causes du sous diagnostic de la BPCO :

Causes of misdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic scoping review *Respiratory Medicine* 129 (2017) 63–84
 Stine Hangaard ^{a, *}, Tina Helle ^b, Carl Nielsen ^c, Ole K. Hejlesen ^a

5 causes les plus fréquentes :

Themes of the articles included in the scoping review describing causes of misdiagnosis of COPD.

No.	Theme	No. (%) of articles (n = 73)
1	The threshold for defining COPD	36 (49)
2	Errors made in primary care	15 (21)
3	Errors linked to the spirometry test	13 (18)
4	Differential diagnoses	10 (14)
5	Patient-related factors	8 (11)

- 1- Niveau spirométrique pour définir la BPCO
- 2- Erreurs liées à la spirométrie :
 16% des patients au départ BPCO : 2° EFR : N ds les 4 sem. FAUX +
- 3- Erreurs en médecine de ville : sous-diagnostic.
- 4- Diagnostic différentiel : asthme, ins.cardiaque, ins.coronar.
- 5- Problèmes liés au patient : asymptomatique, obésité, femme, ...

3. Motif de consultation :

Le jour d'admission, 82% des patients avaient plus de 3 symptômes, principalement la toux 93.1%, la dyspnée 85.1% dont 30.6% d'entre eux avaient une dyspnée invalidante scorée ≥ 3 sur l'échelle m MRC, une expectoration chez 57% des malades.

Nos résultats se rapprochent de ceux publiés par Escamilla et Grignet qui ont retrouvé que 82% des patients présentaient au moins 3 symptômes, dominées par la toux (90%), une dyspnée 92% dont 28.6% avaient un score de Sadoul ≥ 3 sévère (7).

Roche et son équipe ont rapporté les données françaises de l'enquête continuing to confront COPD (C2C) menée en 2013 dans 12 pays, celle-ci a retrouvé que 74% des « répondants BPCO » avaient une toux productive et une respiration sifflante, et 70% d'entre eux étaient dyspnéiques dont 23% d'entre eux présentaient une dyspnée scorée ≥ 3 sur l'échelle mMRC(47).

Les symptômes respiratoires devraient amener le patient à consulter, ce qui est rarement le cas. Au contraire, la BPCO est souvent diagnostiquée tardivement car les patients s'adaptent et banalisent leur condition, qu'ils attribuent au vieillissement ou au tabagisme (7, 45, 35, 46, 47). L'impact de la BPCO reste sous-estimé malgré un retentissement important en termes de symptômes (47,50,51). Ceci a été également confirmé par les résultats publiés par d'autres études menées par Pereg, Corosco et Guerin (52, 53, 54). De tels résultats suggèrent que la maladie évoluant lentement, les patients s'adaptent en réduisant progressivement leur activité physique sans avoir conscience qu'ils souffrent d'une diminution de leur capacité respiratoire et sans l'évoquer spontanément auprès de leurs médecins.

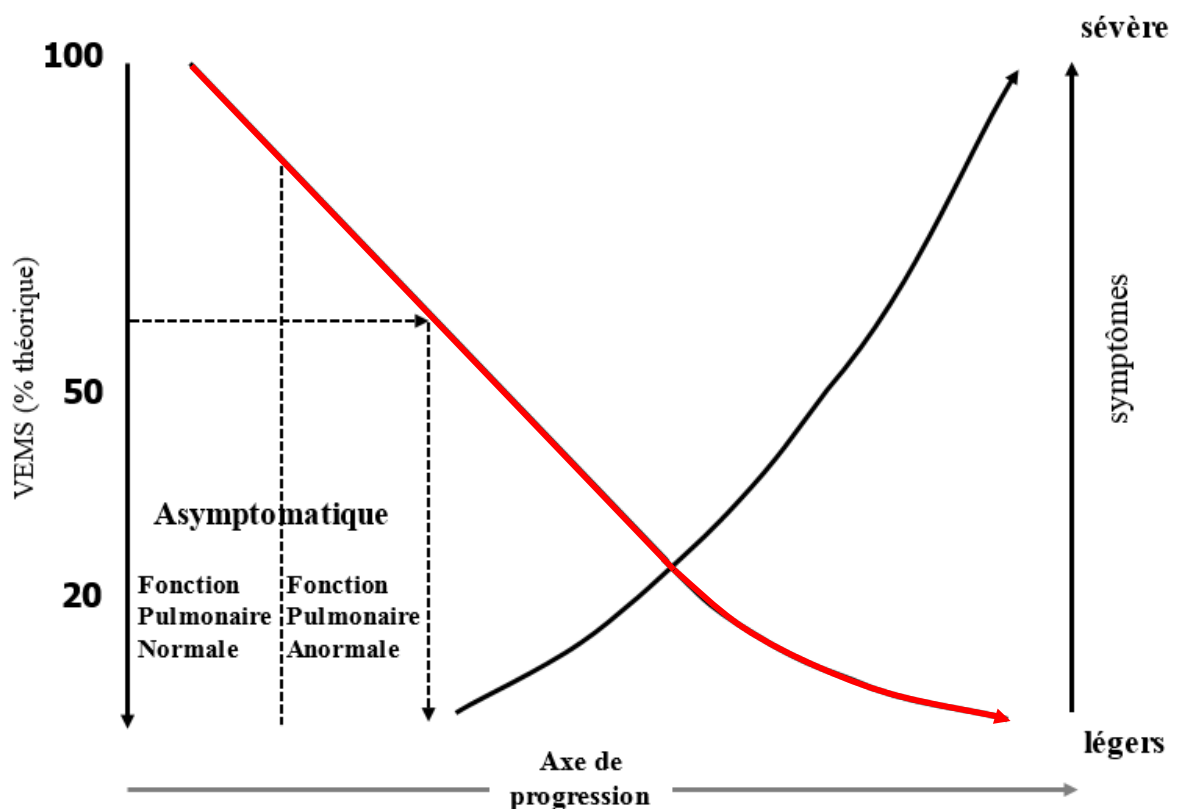


Figure 59 : Importance du diagnostic précoce de la BPCO

IV-Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la BPCO en ambulatoire :

L'OMS définit la qualité des soins par la combinaison d'actes diagnostiques assurant aux patients les meilleurs résultats en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale au meilleur coût pour un meilleur résultat au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, résultats et de contact humain à l'intérieur du système de soins (55).

Quant est-il de la qualité des soins proposés aux malades BPCO en ambulatoire ?

1-Prise en charge diagnostique ambulatoire :

Dans notre série, seuls 28.6% des patients ont été diagnostiqués BPCO en ambulatoire. Pour le reste 71.6% des cas le diagnostic a été évoqué et confirmé en intra hospitalier.

1-1-Modalités de recrutement :

1-1-1-Par le médecin généraliste :

En ambulatoire, le médecin généraliste reçoit en premier les malades BPCO. Sur les lettres d'orientation nous pouvons lire : dyspnée aiguë, détresse respiratoire, crise d'asthme ... le diagnostic de BPCO n'a été évoqué qu'exceptionnellement. Escamilla a retrouvé la même situation chez près de 70% des patients de sa série (7).

En effet, les difficultés du médecin généraliste à porter un diagnostic chez un patient dyspnéique sont justifiées, surtout si le patient est âgé, et/ou en présence d'une ou de plusieurs comorbidités notamment cardiovasculaires. Or, il n'est pas rare qu'un asthme se déclare après 60 ans (56, 57), 30% des asthmatiques fument, et la toux ne semble pas être un facteur discriminant significatif (58).

En plus, l'adaptation des patients est l'une des causes des sous-diagnostic (7, 35, 45, 46, 47) et on souligne l'importance d'une détection individuelle précoce des symptômes, bien avant la plainte spontanée des patients pour améliorer la précocité du diagnostic, en effet il a été démontré par Roche et son équipe que chez les patients à risque, qu'une simple question d'interrogation :

« Etes-vous anormalement essoufflé par rapport aux personnes du même âge ? » doublait le taux de patients à risque de BPCO chez lesquels une dyspnée d'effort est identifiée par rapport au recueil des plaintes spontanées (56).

Au-delà de la recherche assidue des symptômes chez les sujets à risque, plusieurs stratégies de détection précoce spirométrique ont été évaluées avec des résultats encourageants si la qualité des mesures est assurée (56, 54), et ce en assurant une formation de qualité pour le médecin généraliste et en mettant à sa disposition le spiromètre afin de renforcer son rôle pour un diagnostic précoce de la BPCO.

1-1-2- Par les pneumologues :

Les pneumologues ont reçu 34.6% des malades et ont établi le diagnostic de BPCO chez 81.8% d'entre eux, ce qui est proche du chiffre retrouvé par Escamilla dans sa série : le diagnostic était porté par le pneumologue dans 89.1% des cas (7).

1-1-3-Pour les autres spécialistes :

La BPCO partagent avec beaucoup d'autres pathologies (cardiaques, neurologiques, ORL, ...) le même facteur de risque : le tabac, mais en pratique quotidienne : est-ce qu'on pense à la BPCO même si elle est enregistrée en diagnostic secondaire ? La réponse à cette question reste difficile puisqu'on ne dispose pas d'études appréciant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades BPCO hospitalisés dans les autres services de médecine du CHU ou pris en charge en ambulatoire.

1-2-La réalisation de la spirométrie :

La spirométrie reste à ce jour la pierre angulaire, l'élément incontournable du diagnostic de la BPCO.

Plusieurs sociétés savantes ont rédigé des mises à jour de leurs recommandations, notamment l'american Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS), le National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) pour le royaume uni, enfin un groupe d'experts internationaux actualise régulièrement un document issu du groupe GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Toutes ces recommandations s'appuient encore très largement sur les mesures spirométriques (57,58, 59).

Dans notre série, on confirme **le sous diagnostic de la BPCO en ambulatoire**, puisque la spirométrie n'a été réalisée que dans 28.6% des cas. Chiffre bien inférieur à celui publié par Gheffari dans sa série qui était de 50.8% (60), mais se rapproche de celui de Hacène Charkaski, en effet, les taux des spirométries antérieures chez les patients BPCO, connus ou dépistés, à Elhadjar (26) est presque trois fois plus important que celui de l'étude de prévalence de la wilaya d'Alger (32.8% Elhadjar vs 11.5% Alger(4)).

Nos résultats rejoignent également ceux d'une enquête américaine du National Committee for Quality Assurance (NCQA)(307), portant sur plus de 5000 assurés sociaux âgés de plus de 40 ans, nouvellement diagnostiqués BPCO dont 32% seulement avaient bénéficié d'une spirométrie deux ans avant et six mois après le diagnostic (28.6% notre série vs 32% NCQA).

La sévérité et la **méconnaissance** de la BPCO lui confère un statut particulier. C'est une pathologie **sous-estimée** à la lumière de l'étude menée par Giraud, chez 4764 sujets de plus de 45 ans, ayant effectué une spirométrie systématique, la BPCO a été dépistés chez 325 sujets et 94% des sujets dépistés ignoraient le diagnostic (61). Dans une étude rassemblant les données des enquêtes internationales BOLD (149) et PLATINO (150), les auteurs enregistrent une proportion globale de 81.4% de participants dépistés avec obstruction non réversible, chez qui le diagnostic de maladie respiratoire chronique n'a jamais été posé auparavant (308).

Il est probable que tout patient angineux aura un électrocardiogramme lorsqu'il sera examiné même pour une cause très différente. Ne faudrait-il pas « démocratiser » la mesure de la fonction respiratoire pour les patients suspects de BPCO de la même manière ?

1-3-Les autres examens complémentaires :

Il est indiscutable d'exiger une radiographie et une mesure de la fonction respiratoire à chaque hospitalisation dès lors qu'un patient souffre de BPCO (58, 60,69).

En ambulatoire, la réalisation d'une radiographie du thorax a été faite dans 74.7% des cas, chiffre encourageant qui se rapproche de la valeur publiée par Gheffari dans sa série, quant à la réalisation de cet examen et qui était de 88%(60).

La TDM thoracique a été demandée pour 171 malades soit 48.9% des cas.

2. Prise en charge thérapeutique ambulatoire :

Diagnostic précoce et thérapeutique efficace de la BPCO restent des enjeux particulièrement actuels (62,57).

Quelles sont les modalités de la prise en charge thérapeutique de la BPCO en ambulatoire ?

2-1- Par le médecin généraliste :

Les traitements les plus prescrits par les généralistes sont les bêta 2 mimétiques de courte durée d'action par voie inhalée, prescrits chez 83 malades (parmi les 131 malades orientés par les médecins généralistes) ce qui correspond à 63.3% des malades vus par ce praticien.

Escamilla retrouve un taux de prescription à 45.2% de B2 mimétiques de courte durée d'action par le médecin généraliste (7). Puis sont prescrits les B2 mimétiques peros parfois même la théophylline peros chez 36 malades soit 27.4% des cas, les B2 mimétiques peros et inhalés ont été prescrits ensemble chez 12 malades soit 9.1% des malades.

Une constatation importante a été faite concernant la prescription abusive d'antibiotiques, présente sur presque toutes les ordonnances.

2-2- Par le médecin pneumologue :

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, le diagnostic chez le pneumologue s'accompagnait d'une intensification des traitements notamment avec l'instauration de LABA, prescrits dans 54.5% des cas. Jebrak et Escamilla ont retrouvé le même chiffre 59% dans leurs séries (13,7), nos résultats s'y rapprochent sensiblement.

La prescription de corticoïdes inhalés en association fixe ou hors combinaison est importante, dans 91.7% des cas dans notre série, Escamilla a retrouvé un taux d'utilisation nettement plus bas de 30% (7), Jebrak a publié un taux plus élevé puisque les CSI étaient prescrits pour 70% des patients de sa cohorte (13), le taux de prescription dans notre série est donc très élevé dépassant sensiblement les autres séries.

Sachant que l'administration de CSI en monothérapie est déconseillée (preuve de niveau A) (59), et que le traitement prolongé par les CSI peut être envisagé en association avec les bronchodilatateurs de LDA chez les patients ayant des antécédents d'exacerbations malgré un

traitement approprié par les bronchodilatateurs de LDA (preuve de niveau A) (59). La sur-utilisation des CSI par les pneumologues en ambulatoire n'est pas du tout justifiée, rappelant que plusieurs études confirment leur implication dans l'apparition de pneumonies chez les patients BPCO (103,104,105).

La corticothérapie systémique est prescrite dans 42.9% des cas, alors que le traitement prolongé par les corticoïdes oraux est déconseillé (preuve de niveau A) (59).

Parmi les autres traitements prescrits par les pneumologues, on note l'instauration du sevrage tabagique chez 4.1% des malades seulement.

L'étude **BREATH** a montré que 30% des patients BPCO ne connaissent pas la cause sous-jacente de leur maladie, de plus 50% des malades ne reconnaissent pas le tabagisme comme une cause possible, selon l'étude, 65% des patients diagnostiqués avec une BPCO continuent de fumer régulièrement (50). Ce taux témoigne de la difficulté que rencontrent les pneumologues à instaurer une stratégie efficace de sevrage tabagique.

L'OLD est le seul traitement qui a démontré une efficacité en terme d'espérance de vie au cours de la BPCO, elle a été indiquée chez 7.4% des malades, sans aucune documentation concernant les gaz du sang. Jebrak a retrouvé un chiffre de 10.8% de patients mis sous OLD, ayant une PaO₂ supérieure à 60 mmHg (13), dans une étude danoise, ce chiffre était de 19.5% de patients qui recevaient une OLD et qui avaient une PaO₂ supérieure à 55 mmHg (63). Cet excès de prescription peut s'expliquer par la crainte de priver les patients d'un traitement peu dangereux, souvent réclamé en cas de dyspnée (13,63).

Dans notre série, seuls 33 patients, soit 27.2% des cas étaient vaccinés par le vaccin antigrippal, Jebrak a retrouvé un taux de vaccination antigrippale dans sa cohorte de 50.4% et il est comparable à celui observé dans une étude allemande (64), une étude espagnole avait retrouvé une couverture vaccinale satisfaisante chez plus de 87% des patients BPCO (65).

Donc, le taux de vaccination antigrippale reste très faible dans notre série et pourtant elle est recommandée à tous les stades de BPCO (preuve de niveau A) (59,98,99).

Les vaccinations antipneumococciques PCV13 et PPSV23, sont recommandées pour tous les patients > 65 ans. Le PPSV23 est également recommandé pour les jeunes patients atteints de BPCO avec comorbidités importantes, y compris les maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (57,59,66).

La vaccination antipneumococcique est donc indispensable dans la prise en charge des patients BPCO, et pourtant, on constate l'absence totale de sa prescription, ceci pourrait être attribué à un manque d'information de la population et un manque de rigueur de la part de nos praticiens: il est important de rapporter l'innocuité des vaccins et leur efficacité en cas de BPCO (64, 65, 66), le manque du vaccin antipneumococcique dans nos officines nationales constitue également un énorme obstacle à la prise en charge de nos patients BPCO .

On note également une large prescription d'antibiotiques dans 68.6% des cas, mais elle est moins fréquente que celle observée chez les médecins généralistes, en effet cette prescription devrait être raisonnée et rationnelle (208,209,210).

Cette analyse montre que la prise en charge diagnostique et thérapeutique des malades BPCO en ambulatoire est mieux adaptée par les pneumologues, cependant, ceux-ci ne suivraient pas stricto sensu les recommandations nationales (246) et internationales concernant cette prise en charge .

L'étude **BREATH** déclare que moins de 10% des traitements utilisés dans le cadre d'une BPCO sont conformes aux directives thérapeutiques internationales(50).

En effet, nous pensons que plusieurs facteurs concourent aux résultats constatés dans notre étude et les autres études déjà citées, à savoir :

-Les critères qui guident les recommandations thérapeutiques au cours de la BPCO ne sont pas correctement établis par le médecin référent, citons l'exemple de l'indication de l'OLD sans réalisation préalable de la gazométrie artérielle.

-Les traitements les plus efficaces (sevrage tabagique, OLD) sont contraignants et négligés par les praticiens.

-Alors que les traitements pharmacologiques plus simples à prescrire et à consommer sont souvent prescrits en excès tels que les CSI.

-Chaque société savante publie des recommandations différentes dont la diffusion peut être insuffisante (67) .Près d'une vingtaine de recommandations « consensuelles » ont été publiées sur le sujet depuis l'an 2000.

- L'intérêt des traitements sur certains critères de suivi est mis en doute par la définition même de la BPCO au cours de laquelle l'obstruction n'est pas complètement réversible (68).

V- Prise en charge hospitalière des malades BPCO

1. Données cliniques :

1-1- les signes généraux :

L'IMC : évaluer l'état nutritionnel d'un malade BPCO est primordial car il influence :

- La fonction respiratoire.
- Le pronostic vital : un IMC $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ est un facteur de risque de mortalité lors d'une exacerbation.
- La tolérance à l'exercice.

Dans notre série 14.9% des malades ont présenté une dénutrition, contre 40.6% de surpoids et d'obésité. Les données de l'enquête C₂C menée en France a retrouvé plus de dénutrition 20%, et plus d'obésité 59% (47).

L'état général : est altéré dans 55.8% des cas. L'enquête C₂C a retrouvé un état général altéré dans 22% des cas (47), cependant ce taux concernait des malades ambulatoires non hospitalisés.

La fièvre : 51% des malades sont fébriles, nous allons mieux connaître les causes dans le chapitre des causes d'admission.

1-2-Motif de consultation :

Comme déjà analysé, les patients sont très symptomatiques.

Citons les résultats publiés par Pereg et al (52) qui ont retrouvé le jour de consultation des patients qui présentaient une toux dans (85.3% vs 93.1% dans notre série), expectoration (71.4% vs 57% dans notre série) et une dyspnée (73.8% vs 85.1% dans notre série).

1-3- Examen physique :

Est riche, montrant à degrés variables notamment dans les stades avancés : une respiration à lèvres pincées (27.2%), signe de Hoover (28% des cas), signes de Campbell (24.3%), thorax en tonneau (31.8% des cas). L'hippocratisme digital est présent dans 85.1% des cas.

L'auscultation est rarement normale : 7.4% des cas seulement, elle a mis en évidence à degrés variables des râles sibilants, ronflants, crépitants souvent associés chez le même malade.

L'examen physique a retrouvé également des signes cliniques de comorbidités tels que : des signes paranéoplasiques en rapport avec un cancer bronchique, RGO, des troubles du sommeil ... imposant la pratique d'une multitude d'examens complémentaires pour les confirmer.

2. Données de l'imagerie thoracique :

2-1- La radiographie du thorax (face+/_ profil) :

C'est un examen indispensable dans le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies et dans la détection des complications de la BPCO (69).

Elle peut être normale, surtout dans les stades précoces de la maladie.

2-2- Le scanner thoracique :

Permet d'apprécier l'importance de l'emphysème et de rechercher les lésions associées, notamment pour le dépistage du cancer bronchique.

Plusieurs études se sont intéressées à l'importance des données de l'imagerie au cours de la BPCO.

2-2-1-La Cohorte ECLIPSE:

Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. L'étude a constaté que la combinaison entre la quantification de l'emphysème et les données cliniques et biologiques a montré l'importance de l'hétérogénéité de la maladie (128 ,129). Ceci, concorde bien avec nos résultats tomodensitométriques qui sont riches et très variés d'un patient à l'autre (différents type d'emphysème, DDB, Syndrome interstitiel, fibrose, condensations parenchymateuses, aspergillomes...), ainsi que les données cliniques et biologiques confirmant l'hétérogénéité de la BPCO.

2-2-2-La COPD Gene Study:

Est l'une des plus vastes études avec plus de 10000 fumeurs inclus. L'objectif de cette étude est de déterminer pourquoi certains fumeurs vont développer ou non une BPCO (126).

Une de ses publications a détaillé les liens entre emphysème et pneumopathies interstitielles diffuses : chez les fumeurs, des anomalies interstitielles ont été observées chez 8 % des patients (127).

Dans notre série, on a observé des taux plus élevés de l'atteinte interstitielle trouvée dans 14.3% des cas, et une fibrose chez 16.9 % de nos patients. En effet, la définition de l'atteinte interstitielle et de fibrose est difficile dans les pays d'Afrique, où la prévalence des infections respiratoires, comme la tuberculose, est élevée, et les patients cumulant souvent les deux facteurs de risque : tuberculose et tabagisme. Ceci se confirme dans cette série, puisque 18.6 % de nos patients BPCO avaient déjà des antécédents et de ce fait, des séquelles de tuberculose.

3. EFR :

3-1- Mesure des volumes et des débits ventilatoires :

Elément majeur pour le diagnostic, l'évaluation et le suivi des malades BPCO.

La spirométrie réalisée en état stable a permis la classification de la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air :

Tableau 83 : Comparaison des stades de sévérité selon différentes séries :

	Notre série	Jebrak	Escamilla
GOLD1	17 (11.7%)	29 (5.3%)	72 (16.6%)
GOLD2	51 (34.6%)	234 (43.1%)	94 (21.7%)
GOLD3	57 (38.7%)	177 (32.6%)	228 (52.7%)
GOLD4	22 (14.9%)	102 (18.8%)	37 (8.5%)

La plupart des patients de notre série (38.7%) et ceux d'Escamilla (52.7%) sont classés GOLD 3, et seuls 11,7% des malades sont classés GOLD 1.

Il convient de noter qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre le VEMS, les symptômes et l'altération de l'état de santé d'un patient (57,59).

3-2- Gazométrie artérielle :

A l'admission, l'oxymétrie a révélé que 68% des patients avaient une $SaO_2 < 92\%$ ce qui correspond à une hypoxémie. Chez ces derniers, l'hypoxémie n'a été confirmée que chez 76% d'entre eux, confirmant ainsi la controverse concernant la précision des oxymètres de pouls et la nécessité de réaliser des gazométries (224,226).

En effet, ces malades en hypoxémie représentent 3 catégories : ceux qui présentent une EABPCO, et ceux qui présentent une aggravation de l'état respiratoire en rapport avec un évènement concomitant tels que : une pneumopathie, un pneumothorax... la 3^{ème} catégorie étant celle des malades BPCO au stade d'insuffisance respiratoire chronique sévère nécessitant une supplémentation en oxygène en état stable. Ceci va être détaillé dans le chapitre des causes d'hospitalisation.

Ces situations d'hypoxémie ont été accompagnées d'une hypercapnie $P_aCO_2 > 45\text{mmHg}$ dans 53.1% des cas et d'une acidose respiratoire ($\text{pH} < 7.35$) dans 28% des cas.

L'oxygénothérapie, en corrigeant l'hypoxémie (qui correspond au stimulateur principal des centres respiratoires chez les patients BPCO avec hypercapnie chronique) et en modifiant les rapports ventilation/perfusion, peut augmenter cette hypercapnie et cette acidose (70) d'où l'intérêt d'une oxygénothérapie par lunettes nasales en titration sur la SaO_2 afin d'obtenir une SaO_2 entre 88 et 92%, ceci a été également démontré par Austin et al dans leur essai randomisé à large ampleur (71).

4-L'exploration cardiovasculaire :

4.1.L'ECG :

Indispensable dans le bilan d'un malade BPCO. Il peut révéler des signes d'hypertrophie cardiaque droite ou des arythmies associées. Les modifications électro cardiographiques présentent une bonne spécificité (>85%) mais une faible sensibilité (-40%) mais il reste pratique par sa simplicité et son faible coût (83). Des anomalies électriques sont présentes chez près de 40.6% de nos malades.

Les arythmies cardiaques surviennent fréquemment chez les patients BPCO (84). La prévalence déclarée des arythmies chez cette population de patients varie considérablement d'une étude à l'autre (86).

En effet l'ECG standard de repos sous-estime largement la fréquence des arythmies cardiaques, la prévalence évaluée avec le monitoring électro cardiographique continu type Holter est au moins trois fois plus élevée que la prévalence évaluée avec l'ECG de repos (86, 87).

En outre, jusqu'à 84% des patients BPCO cliniquement stables présentaient une forme d'arythmie cardiaque au monitoring électro cardiographique alors que seulement 20% de ceux-ci avaient une arythmie à l'ECG de repos (86, 87).

À notre niveau, réaliser un monitoring électro cardiographique à chaque patient BPCO admis afin de dépister un éventuel trouble du rythme reste irréalisable, faute de moyen.

4.2. L'écho cœur :

L'écho doppler cardiaque est le meilleur moyen non invasif de diagnostic de l'HTP (88). L'estimation de la PAP moyenne dans notre série, a retrouvé une HTP dans 64.1% des cas, elle est donc fréquente, comme le confirme Chaouat dans son étude qui a retrouvé une prévalence entre 70 et 90% d'HTP chez les patients BPCO, HTP faisant partie du **groupe 3 de la classification internationale de l'HTP** : correspond à l'HTP des maladies respiratoires et /ou d'hypoxémies chroniques (78).

Cette HTP n'est sévère (supérieure à 40 mmHg) que chez 28.8% de nos malades BPCO ayant présenté une HTP dans notre série. Ce chiffre dépasse de loin celui publié par Scharf et al concernant la prévalence de l'HTP sévère des BPCO qui ne dépassait pas les 5% (79).

Cette différence est due certainement à la méthode utilisée, qui reste une estimation et non une mesure exacte de l'HTP, de plus, quelques estimations ont été faites chez des patients en exacerbations qui s'accompagnent d'à-coups hypertensifs.

Un centre de cathétérisme cardiaque est indispensable pour confirmer et mesurer de façon certaine, fiable la PAPm chez les patients BPCO suspects d'avoir une HTP, sachant que pour une atteinte ventilatoire similaire, les patients BPCO avec HTP par rapport à ceux sans HTP présentent une espérance de vie plus courte (80).

L'écho cœur a révélé une hypertrophie ventriculaire droite dans plus du tiers des cas (38.7%), Mac Nee et al (82) ont montré que l'altération de la contractilité du VD n'est observée au cours des exacerbations que lorsqu'il existe des signes cliniques d'IVD. En effet, en dehors des exacerbations sévères, la fonction ventriculaire droite dans la BPCO est le plus souvent préservée même chez les patients les plus sévères (82).

L'écho cœur a objectivé également que 31.1% des malades BPCO de notre série sont au stade d'hypertrophie ventriculaire gauche, rappelant que 50.4% de nos malades BPCO sont hypertendus.

Les maladies cardiovasculaires sont plus fréquentes chez les patients BPCO comparativement aux sujets de même âge et de même sexe (88, 89). Parmi les principales causes d'hospitalisation cardiovasculaires chez cette population spécifique de patients BPCO, on retrouve par ordre d'importance :

- 1) L'insuffisance cardiaque.
- 2) Les maladies coronariennes athérosclérotiques.
- 3) Les accidents vasculaires cérébraux.
- 4) Les cardiomyopathies et les arythmies (88,89).

Intérêt de faire des études dans ce sens en coordination avec le service de cardiologie du CHU, afin de mieux connaître et de préciser l'ampleur des comorbidités cardiovasculaires dans la population des malades BPCO admise à leur niveau.

5. Le bilan biologique :

A permis de rechercher d'autres comorbidités, tels que l'anémie, le diabète, les dyslipidémies.

5-1- Hémoglobine :

Si la polyglobulie est la réponse physiologique classique secondaire à l'hypoxémie et au tabagisme, la prévalence de l'anémie est en fait au moins aussi élevée que celle de la polyglobulie (72).

Dans notre série la prévalence de l'anémie est de 26.6%, les données de l'observatoire de l'ANTADIR a retrouvé une prévalence de 13.6% chez 2524 patients insuffisants respiratoires obstructifs(73), d'autres équipes européennes et américaines (72, 74, 75) avaient retrouvé une prévalence de l'anémie variant entre 13.6 et 33% , nos résultats y sont compatibles.

La mortalité à 3 ans était de 36% chez les BPCO anémiques versus 7% chez les non BPCO (72,73,74)

La prévalence de la polyglobulie selon ANTADIR est de 8.4% chez les patients BPCO, dans notre série, elle est plus fréquente retrouvée dans 20.3% des cas, ce qui pourrait être expliqué par le retard diagnostique constaté chez nos malades.

5-2-CRP :

Un fait important est que le taux élevé de la CRP est objectivé dans plus de 90% des cas de notre série.

Globalement, une CRP plus élevée en état stable est associée à un mauvais pronostic de la BPCO à long terme. Ainsi dans une étude populationnelle de 1302 sujets porteurs d'une obstruction bronchique issus de la Copenhagen Heart Study et suivis pendant une médiane de huit ans, le taux d'hospitalisation et de décès attribué à la BPCO était significativement augmenté (rapport de risque respectivement de 1.4 et 2.2) lorsque la valeur de base de la CRP était élevée au départ du suivi (92).

Dans une étude prospective incluant 86 patients BPCO dont 51% hospitalisés pour exacerbation, l'analyse a retrouvé des concentrations de CRP plus élevées dans les infections bactériennes (92, 93).

On ne sait pas encore actuellement si la CRP plasmatique n'est qu'un marqueur de l'inflammation systémique dans la BPCO ou si elle a un rôle d'effecteur dans les comorbidités liées à la BPCO, voire dans l'inflammation broncho-pulmonaire et systémique (92, 93, 94). Cette théorie paraît être très juste puisque dans notre série, les exacerbations d'origine bactérienne et viro-bactérienne n'ont concerné que 81 malades soit 23.2% des cas, alors que la CRP est élevée dans 93.4% des cas.

Malgré sa pertinence comme bio marqueur de l'infection au cours des EABPCO, la pro calcitonine n'est pas dosée dans le CHU (93,94,95,97).

5-3-Eosinophilie :

La mesure du nombre d'éosinophiles circulant a été associée à la survenue d'exacerbations plus fréquentes au cours de l'histoire naturelle de la BPCO (168).

Cette éventuelle relation a été recherchée dans notre série par le test Khi2.

Tableau 84 :Khi 2 Eosinophilie/Exacerbations :

Tests du khi-deux éosinophilie-exacerbation			
	Valeur	ddl	Sig. approx. (bilatérale)
khi-deux de Pearson	33,165 ^a	38	,692
Rapport de vraisemblance	44,482	38	,218
N d'observations valides	349		

a. 71 cellules (91,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de ,34.

Le résultat n'est pas statistiquement significatif car la valeur $p=0,692$ est supérieure au niveau de signification choisi ($\alpha=0,05$), $p\text{-value} > \alpha = 0,05$ et donc nous maintenons l'hypothèse nulle qui stipule :

Il n'y a pas une association significative entre le taux élevé d'éosinophilie et les exacerbations. En d'autres termes, il n'y a pas suffisamment de preuves pour dire que les exacerbations sont dépendantes d'un taux élevé d'éosinophilie, du fait que :

Khi-deux de Pearson $X^2= 33,165$,ddl =1, $p=0,692 > 0,05$.

Plus juste donc, seraient les résultats de l'étude Wisdom , un taux d'éosinophiles circulant augmenté ($\geq 4\%$ ou ≥ 300 cells/microl) était un facteur prédictif d'une augmentation du risque d'exacerbation chez les patients avec une BPCO sévère à très sévère sévères de CSI (168,169,170)

6. Les causes d'hospitalisation :

6.1. Les exacerbations :

Plus du tiers des malades de notre série ont été hospitalisés pour une exacerbation grave. L'hospitalisation pour une exacerbation de la BPCO est associée à un mauvais pronostic et à un risque accru de décès (259).

Les exacerbations accélèrent l'évolution de la BPCO, des cercles vicieux se constituent : le malade réduit son activité physique en raison de sa gêne respiratoire, ce qui conduit à un déconditionnement des muscles squelettiques qui majore la dyspnée. De même, la réduction d'activité entraîne un retentissement psychologique qui majore à son tour les symptômes (259). Pour ce, ce groupe de patients a bénéficié d'une analyse rigoureuse dans notre étude.

Les facteurs déclenchant de ces EA BPCO sont :

6-1-1- Les infections :

6-1-1-1- Les infections présumées virales :

41.3% des malades en EA BPCO ont présenté une grippe déclenchant cet épisode.

Selon beaucoup d'études (95, 96, 97), les virus pourraient être responsables de près de la moitié : 22 à 56% des EA BPCO et jusqu'à 51 à 64% des EA BPCO sont associées à une rhinopharyngite (96, 97).

Le virus influenzae semble bien être responsable de beaucoup d'EA BPCO car la méta analyse de Poole et al (98) a montré que la vaccination antigrippale diminuait significativement les EA BPCO (niveau de preuve A), hors, dans notre série, seuls 33 malades soit 27.2% seulement ont été vaccinés avant leur hospitalisation.

Les exacerbations seraient plus fréquentes en hivers (95,96,97), saison pendant laquelle augmente la fréquence des infections virales, une relation entre l'hiver et la survenue d'exacerbations a été recherchée :

La répartition des malades selon les saisons d'admission est la suivante :

Tableau 85 : Répartition des malades selon la saison d'admission :

Saison :	Effectif	Pourcentage
Automne	157	44,9
Hiver	74	21,2
Printemps	71	20,3
Eté	47	13,5
Total	349	100

Une relation entre la survenue d'exacerbations et la saison hivernale a été recherchée par le test de Khi-deux .

Tableau 86 : Test de khi-deux saison hivernale/exacerbation :

	Valeur	Ddl	Sig. approx. (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-deux de Pearson	4,509 ^a	1	,034		
Correction pour continuité ^b	3,690	1	,055		
Rapport de vraisemblance	4,824	1	,028		
Test exact de Fisher				,043	,025
Association linéaire par linéaire	4,478	1	,034		
N d'observations valides	349				

a. 0 cellules (0,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 12,24.

b. Calculée uniquement pour une table 2x2

Source : réalisé par le chercheur exploitant le logiciel SPSS v22.

Le résultat est significatif statistiquement car la valeur $p=0,034$ est inférieure au niveau de signification choisi ($\alpha=0,05$), $p\text{-value} < \alpha = 0,05$ et donc nous rejetons l'hypothèse nulle et nous acceptons l'hypothèse alternative qui stipule que :

Il y a une significative association entre les exacerbations et la saison hivernale.

En d'autres termes, il y a suffisamment de preuves pour dire que les exacerbations ne sont pas indépendantes de l'hiver, du fait que :

Khi-deux de Pearson $X^2=4,409$, ddl =1 , $p = 0,034 < 0,05$.

6-1-1-2-Les infections présumées bactériennes :

37.5% des malades en EA BPCO ont présenté une infection bactérienne et 23.3% ont eu une coinfection viro-bactérienne(96,99).

Cette surinfection bactérienne secondaire a été confirmée par une étude observationnelle de l'équipe de Malice (96), 73% des patients avec EA BPCO d'origine virale avaient un prélèvement respiratoire positif en recherche bactérienne à J14.

Ce chiffre est bien supérieur à celui retrouvé dans notre série, ceci ne peut être expliqué que par l'absence de prélèvements respiratoires effectués chez nos patients et que notre raisonnement reste essentiellement probabiliste basé sur des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et évolutifs.

6-1-2- Insuffisance du traitement de fond :

Reste la principale cause des exacerbations, puisque près de 91% de nos malades n'avaient pas de traitement (diagnostic non fait), ou n'observaient pas un traitement adapté (écarts entre recommandations et pratique).

Bender et Jouneau ont suggéré que près de la moitié des patients BPCO ne prenaient pas leurs traitements de fond (100,95), et donc pourraient en perdre le bénéfice en terme de réduction de la fréquence des EA BPCO.

6-1-3- La pollution :

Notre wilaya, un grand chantier pollué qui pourrait être à l'origine d'une augmentation des symptômes respiratoires et de la fréquence des EA BPCO, reste à confirmer par des études objectives et réelles sur les taux de pollutions dans notre région.

Plusieurs études se sont intéressés aux interactions, pollution, passage aux urgences, telle que l'étude espagnole (Barcelone) qui a montré que les passages aux urgences pour EA BPCO augmentent avec les concentrations de SO₂, fumées noires et de CO (101), de même, à Sao Paulo (Brésil), les passages aux urgences pour BPCO sont augmentés de 16% pour chaque augmentation d'interquartile de 10 pm de SO₂ (95, 102).

6-1-4-Les autres causes :

6-1-4-1-Les DDB associées :

Retrouvées chez 39.8% des patients exacerbés.

En effet, les broncheectasies sont associées à des exacerbations plus fréquentes et à une mortalité accrue (45,85).

6-1-4-2-Le RGO :

60.9% de nos malades exacerbés en souffraient.

Les mécanismes responsables du risque accru d'exacerbations chez ces patients ne sont pas encore complètement établis. Les protocoles inhibiteurs de la pompe à proton sont souvent utilisés pour le traitement du RGO.

Une petite étude en simple aveugle a suggéré que ces agents diminuent le risque d'exacerbation (15), mais leur valeur dans la prévention de ces événements reste controversée(19).

6-1-4-3-Cause inconnue :

Le facteur déclenchant d'une EA BPCO resterait inconnu dans 25 à 30% des cas (niveau de preuve A) (95). Sont parfois incriminés les médicaments sédatifs (8.9% des cas dans notre série), les infections extra respiratoires, les traumatismes thoraciques, les tassements

vertébraux et la chirurgie thoracique ou abdominale (95), ces dernières n'ont pas été objectivées chez nos patients.

Au final, les infections virales et bactériennes semblent représenter l'un des principaux facteurs déclenchant d'une EA BPCO : 78.8% des cas dans notre série. Un traitement de fond inadapté ou insuffisant est noté chez presque tous les patients exacerbés (90.9% des cas) témoignant d'une prise en charge ambulatoire défailante.

Les autres étiologies telles que la pollution et la prise de médicaments contre indiqués, DDB et RGO sont à rechercher systématiquement.

A noter également, que toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EA BPCO.

6-2-Aggravation de l'état respiratoire non lié à l'exacerbation :

6-2- 1- Les pneumopathies aiguës communautaires :

Le diagnostic de pneumonie doit être évoqué chez tous patients présentant une majoration des symptômes respiratoires dans le cadre d'une BPCO, ou devant une évolution défavorable d'un épisode présumé correspondre à une exacerbation de BPCO.

Dans notre série 16.3% des patients BPCO ont présenté une pneumonie. L'incidence des pneumonies chez les patients BPCO est évaluée à environ 2.5 cas pour 100 patients/ année (103, 104).

Ce taux est fortement augmenté chez les sujets âgés (105) et semble être favorisé par l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (103,104).

Rappelant que dans notre série, pour les malades BPCO diagnostiqués par les pneumologues en ambulatoire, les CSI ont été prescrits et sur-utilisés, en association fixe ou hors combinaison dans 91.7% des cas.

6-2-2-Les pneumothorax :

14.3% de nos patients BPCO ont présenté un PNO, peu d'études se sont intéressées au PNO au cours de la BPCO. Selon une étude publiée par Elkard et al (119), qui s'est intéressé à la prise en charge du pneumothorax spontané, sur 284 patients, le tabagisme est retrouvé chez 93% des

malades avec une BPCO (250 cas), ce qui rendait la BPCO la principale cause de PNO spontanée dans leur série (88% des cas).

6-2-3-L'anthracose bronchique :

Dans notre série, plus du tiers des malades avaient une anthracose bronchique, et 72.5% des femmes de notre population étudiée en présentaient, en effet plus des $\frac{3}{4}$ de nos femmes ont subi ce type de pollution liée à l'exposition à la fumée de biocombustibles, essentiellement le charbon pendant la période coloniale et bien des années après l'indépendance.

L'anthracose bronchique a fait l'objet de plusieurs observations dans le monde, également chez les femmes (281,282,303), Sandoval rapporte une série de 30 femmes, non tabagiques, présentant un tableau de BPCO en rapport avec l'inhalation de fumée provenant de feux de bois utilisé pour la cuisson, chez 22 malades d'entre elles, ayant bénéficié d'une endoscopie, des taches anthracosiques ont été observées 14 fois (28). Des observations endoscopiques similaires ont été rapportées chez 10 femmes iraniennes, non tabagiques âgées entre 56 et 72 ans(90).

Gold et coll rapportent aussi ces mêmes observations chez des femmes émigrées du Bangladesh non tabagiques mais exposées aux fumées domestiques(91).

Dans notre service, une étude s'intéressant au poumon et les lésions anthracosiques a concerné 70 cas d'anthracose bronchique, objectivant une prédominance féminine : 49 femmes, qui ont été exposées dans leur jeune âge à la combustion traditionnelle ,21 patients ont été hospitalisés pour une pneumopathie trainante, 13 pour l'exploration d'un processus tumoral, 11 pour une aggravation de l'état respiratoire de BPCO,10 pour une atélectasie, et les 15 restants pour d'autres motifs différents(6).

6-2-4- Les accidents thrombo emboliques :

1.4% de nos malades présentent une embolie pulmonaire et 4.8% présentent des thromboses veineuses profondes.

Il faut savoir que l'incidence de l'embolie pulmonaire semble être plus importante chez les patients BPCO que dans la population générale : au sein de la cohorte du Kaiser Permanente Medical Care Program, elle était évaluée à 129 cas pour 100 000 patients/année, versus 43 dans le groupe témoin(123).

6-2-5-Le poumon cardiaque :

Seuls 12 malades (3.4% des cas) ont présenté un œdème pulmonaire car diogénique, ce chiffre ne peut pas refléter le nombre exact de malade BPCO présentant une IVG, puisque ceux-ci convergent vers les urgences médicales.

En effet ce chiffre est estimé au double 7% au sein de la cohorte du Kaiser Permanente Medical Care Program (123), et la réalisation systématique d'une échocardiographie cardiaque chez 218 sujets BPCO dans une étude argentine (124) a révélé une dysfonction ventriculaire gauche dans 17 % des cas.

6-3-Complications liées à certaines comorbidités :

6-3-1 Le cancer bronchique ;

Près du tiers des patients BPCO de notre série 32.6% ont présenté un cancer broncho-pulmonaire, en effet, il est connu depuis longtemps que l'incidence des cancers bronchiques est plus importante chez les patients BPCO (107).

Kochiol et al ont réalisé une étude cas- témoin qui avait permis d'évaluer le risque de développer un cancer bronchique pour un patient BPCO estimé à 2.5(108).

Wasswa- Kintu et al ont fait une méta-analyse basée sur des études prospectives incluant au moins 5000 participants, et qui a montré que la réduction de la fonction respiratoire est un facteur prédictif de cancer bronchique (109).

De Torres et al ont trouvé que c'était la présence d'emphysèmes au scanner plutôt que la perte de fonction respiratoire qui était associée au risque de cancer (110).

Enfin, l'étude de Wilson et al a démontré que les deux facteurs étaient prédictifs du cancer bronchique, (111), ce qui se rapproche plus avec nos résultats puisque nos patients ont l'association du déficit de la fonction respiratoire et de la présence d'emphysème pulmonaire. En effet l'étude de Wilson et al, était une étude prospective ayant porté sur 3638 volontaires tabagiques et suivis en moyenne sur 3.7 ans, la présence d'emphysème au scanner s'accompagnait d'un risque relatif de cancer de 3.56, contre 2.09 pour la présence d'une BPCO et lorsque l'effet de la présence d'emphysème était ajusté par classe GOLD, le risque relatif restait significativement élevé à 3.14.

6-3-2 L'overlap syndrome :

C'est David Flenley qui le premier a utilisé, il y'a plus de 20 ans, le terme d'overlap syndrome pour décrire l'association de BPCO et du syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil : SAHOS (112).

On a pu penser, un certain temps, que la BPCO favorisait la présence d'un SAHOS (113) parce que la prévalence du SAHOS apparaissait plus importante dans la BPCO que dans la population générale (114) et parce que certains facteurs étiologiques étaient considérés comme communs aux deux affections, par exemple le tabagisme. Il s'agissait en fait de suppositions à partir d'études qui n'avaient pas une réelle base épidémiologique (114), et le rôle du tabac est indiscutable dans la BPCO, mais moins évident dans le SAHOS.

Il a fallu attendre 2003 et la publication de Sanders et al des résultats de la Sleep Heart Health Study (SHHS) pour que l'on dispose enfin de données épidémiologiques solides (5954 participants) concernant la coexistence d'une BPCO et d'un SAHOS (115). Ces résultats ont été complétés en 2005 par l'étude polonaise de Bednark et al ayant porté sur 676 volontaires de la population générale (116).

Les résultats des deux études ne supportent pas l'hypothèse que la BPCO favorise la coexistence d'un SAHOS et vice versa. Si l'overlap syndrome est relativement fréquent, c'est simplement parce que la BPCO et le SAHOS sont des affections répandues. Si la BPCO est présente chez 10% des adultes de plus de 40 ans et si la prévalence du SAHOS dans la même tranche de population est de 5 à 10%, l'overlap syndrome est susceptible de concerner 0.5 à 1% de la population de plus de 40 ans (117).

Dans notre série, ont été confirmé overlap syndrome 59 patients soit 16.9% des malades BPCO, ce qui est important.

6-3-3- L'ACO :

Beaucoup de discussions persistent autour de cette nouvelle entité, ce d'autant que la réversibilité est une caractéristique qui n'est pas stable dans le temps (121).

La proportion de sujets « ACO » au sein de cohortes d'asthmatiques ou de BPCO pouvant varier de 5 à 50% (121, 122), ce qui se rapproche de la proportion de 4.8% retrouvée dans notre série

(valeur inférieure à la limite inférieure 5%), s'agirait-il d'un sous diagnostic de cette entité dans notre série?

6-4- Autres causes d'admission :

Nos malades BPCO ont également présenté des pleurésies purulentes dans 2% des cas, des pleurésies métastatiques dans 6.8% des cas, KHP dans 0.02% des cas et des aspergillomes dans 0.02% des cas.

7. Classification des malades BPCO :

L'évaluation de la BPCO a pour but de déterminer la sévérité de la gêne à l'écoulement de l'air, son retentissement sur l'état de santé du patient et le risque d'évènements ultérieurs (exacerbations, hospitalisations, décès) pour finalement guider le traitement.

Pour atteindre ces objectifs, l'évaluation de la BPCO doit prendre en compte séparément les aspects suivants de la maladie (57,59).

- Présence et gravité des anomalies spirométriques.
- Nature et importance actuelle des symptômes du patient.
- Antécédents et risque ultérieur d'exacerbations.
- Existence de pathologies associées.

Dans notre série, on constate qu'en 2018, les pneumologues voient essentiellement les formes évoluées de la BPCO, 61.3% des 101 malades classés selon GOLD 2011, sont des groupes C et D, et 57.2% des malades classés selon GOLD 2017 font partie également des groupes C et D. Les complications sont fréquentes (24.6% au stade d'insuffisance respiratoire chronique) ainsi que les comorbidités, or la prise en charge des BPCO à un stade précoce pourrait ralentir l'évolution de la maladie, améliorer la qualité de vie et la mortalité (59,57).

8-Evolution :

Près du quart de nos patients ont été classés insuffisants respiratoires chroniques ; l'insuffisance respiratoire chronique altère très fortement la qualité de vie du patient et est responsable du décès des patients (262).

9-Durée d'hospitalisation :

Impressionnant, la durée moyenne d'hospitalisation est de 27.8 jours, elle peut se prolonger jusqu'à 71 jours. Ce long séjour hospitalier a deux principales conséquences :

9-1 D'une part, des répercussions sociales importantes :

- ✓ La multiplication des arrêts de travail est source de stigmatisation des patients au sein de l'entreprise, ce qui contribue à la dégradation de leurs conditions de vie au travail. Les patients en activité libérale, qui doivent gérer seuls leurs absences, sont également exposés à une baisse de leurs activités. Ce qui est confirmé par Monneraud et son équipe par leurs travaux concernant les ajustements professionnels des travailleurs atteints de BPCO (164). En effet :

La BPCO représente un fardeau social mondial:

Les auteurs de la charge mondiale de la maladie (GBD :Growth Burden Diseases) constatent que la BPCO est un facteur de plus en plus responsable de l'invalidité et de la mortalité dans le monde. En 2005, la BPCO était la huitième principale cause de DALY (Disability Adjusted Life Years)(nombre d'années perdues) à travers le monde, mais en 2013 la BPCO a été classée comme la cinquième cause de DALY perdues (265,267,268,269). Aux Etats-Unis, la BPCO est la deuxième cause de DALY après les accidents ischémiques.

- ✓ Les patients souffrent également de l'incompréhension de la société à leur égard : les hospitalisations, les comorbidités associées se répercutent dans les rapports des patients avec leur entourage. Selon le rapport de l'étude NXA, 40% des personnes BPCO à un stade sévère de la maladie déclarent ne pas être soutenus par leurs proches (162).

9-2-D'autre part, des répercussions économiques avec un coût significatif

Qui s'accroît pour notre système de santé :

- ✓ La prise en charge de la BPCO nécessite actuellement une consommation de soins

lourds et coûteux pour le système de santé. Les hospitalisations restent néanmoins le poste de dépense le plus important. Dans le monde, les exacerbations comptent la plus grande proportion de la charge de la BPCO totale sur le système de santé (268). Il convient d'ajouter à ces coûts directs ceux, indirects, liés à la prise en charge des comorbidités, à la baisse de productivité, et qui viennent alourdir la facture de notre système de santé.

- ✓ L'évolution de ces coûts s'inscrirait dans une tendance en hausse si le diagnostic de la BPCO reste tardif, **en effet, les coûts de la BPCO seraient en grande partie évitables dans le cadre d'une détection précoce et d'une prise en charge adaptée.** Actuellement, plus des deux tiers des diagnostics de la BPCO se font lors de l'hospitalisation des patients, soit un stade déjà sévère, nécessitant le recours à des traitements onéreux. Sans surprise, il existe une relation directe frappante entre la sévérité de la BPCO et le coût des soins (hospitalisations, soins à domicile). En effet :

La BPCO représente un fardeau économique mondial:

La BPCO est associée à une charge économique importante. Dans l'Union européenne, les coûts directs de maladies respiratoires sont estimés à environ 6% du budget total de santé, avec la BPCO qui représente 56% (38.6 milliards d'euros) du coût des maladies respiratoires (267). Aux États-Unis les coûts directs de la BPCO sont estimés à 32 milliards \$ et les coûts indirects 20.4 milliard \$ (268).

10-Stratégie thérapeutique:

9-1 Le sevrage tabagique:

Lorsque cela est possible, le patient doit être soumis à un programme de sevrage tabagique complet, intégrant des techniques de changement du comportement qui mettent l'accent sur l'amélioration de la motivation du patient et sur l'éducation des patients, et des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques(302,69).

Les recommandations pour le sevrage tabagique existent mais les centres spécialisés ainsi que les molécules pharmacologiques de sevrage n'existent pas.

10-2-Les traitements pharmacologiques :

Certains traitements pharmacologiques ne sont pas disponibles tels que **l'indacatérol** : La lipophilie de l'indacatérol est similaire à celle du salmétérol et du formotérol et pourtant la durée d'action de l'indacatérol est plus longue (24 heures).

Nous ne disposons que d'un seul anticholinergique de longue durée d'action (le tiotropium) mais le glycopyrronium sous le nom de Seebri® Breezhale n'est pas disponible, cependant, il a les mêmes propriétés pharmacocinétiques que le tiotropium et la même durée d'action.

L'association de bronchodilatateurs est envisagée dans le but d'améliorer l'observance du traitement en potentialisant l'effet thérapeutique et en minimisant les effets indésirables de chaque classe médicamenteuse(57,59).

En effet, parmi les médicaments proposés pour la prise en charge de la BPCO on ne dispose pas différentes classes de SABA, SAMA, LABA , LAMA et les différentes combinaisons.

Tableau 87 : Différents traitements pharmacologiques dans la BPCO :

COMMONLY USED MAINTENANCE MEDICATIONS IN COPD*					
DELIVERY OPTIONS					
Generic Drug Name	Inhaler Type	Nebulizer	Oral	Injection	Duration Of Action
BETA₂-AGONISTS					
SHORT-ACTING (SABA)					
Fenoterol	MDI	√	pill, syrup		4-6 hours
Levalbuterol	MDI	√			6-8 hours
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	√	pill, syrup, extended release tablet	√	4-6 hours 12 hours (ext. release)
Terbutaline	DPI		pill	√	4-6 hours
LONG-ACTING (LABA)					
Arformoterol		√			12 hours
Formoterol	DPI	√			12 hours
Indacaterol	DPI				24 hours
Olodaterol	SMI				24 hours
Salmeterol	MDI & DPI				12 hours
ANTICHOLINERGICS					
SHORT-ACTING (SAMA)					
Ipratropium bromide	MDI	√			6-8 hours
Oxitropium bromide	MDI				7-9 hours
LONG-ACTING (LAMA)					
Acclidinium bromide	DPI, MDI				12 hours
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	√	12-24 hours
Tiotropium	DPI, SMI				24 hours
Umeclidinium	DPI				24 hours
COMBINATION SHORT-ACTING BETA₂-AGONIST PLUS ANTICHOLINERGIC IN ONE DEVICE (SABA/SAMA)					
Fenoterol/ipratropium	SMI	√			6-8 hours
Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI	√			6-8 hours
COMBINATION LONG-ACTING BETA₂-AGONIST PLUS ANTICHOLINERGIC IN ONE DEVICE (LABA/LAMA)					
Formoterol/aclidinium	DPI				12 hours
Formoterol/glycopyrronium	MDI				12 hours
Indacaterol/ glycopyrronium	DPI				12-24 hours
Vilanterol/umeclidinium	DPI				24 hours
Olodaterol/tiotropium	SMI				24 hours
METHYLXANTHINES					
Aminophylline			solution	√	Variable, up to 24 hours
Theophylline (SR)			pill	√	Variable, up to 24 hours
COMBINATION OF LONG-ACTING BETA₂-AGONIST PLUS CORTICOSTEROIDS IN ONE DEVICE (LABA/ICS)					
Formoterol/beclometasone	MDI				
Formoterol/budesonide	MDI, DPI				
Formoterol/mometasone	MDI				
Salmeterol/fluticasone	MDI, DPI				
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI				
TRIPLE COMBINATION IN ONE DEVICE (LABA/LAMA/ICS)					
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI				
Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI				
PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS					
Roflumilast			pill		
MUCOLYTIC AGENTS					
Erdosteine			pill		

*Not all formulations are available in all countries. In some countries other formulations and dosages may be available.
MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler.

On ne dispose pas du **Roflumilast** qui réduit les exacerbations modérées et sévères traitées par des corticostéroïdes systémiques chez les patients souffrant de bronchite chronique, sévère avec BPCO très sévère, et une histoire d'exacerbations(57).

Les effets bénéfiques sur la fonction pulmonaire sont également visibles lorsque le roflumilast est ajouté à bronchodilatateurs longue durée d'action, chez des patients qui ne sont pas contrôlés par la combinaison LABA / ICS(57).

La double vaccination antipneumococcique PCV13 et PPSV23 est très peu disponible voire inexistante dans notre pays, et pourtant, elle est recommandée pour tous les patients > 65 ans. Le PPSV23 est également recommandé pour les jeunes patients atteints de BPCO avec comorbidités importantes, y compris les maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (97,98,99,57,59).

10-3-Education et accompagnement psychologique :

L'auto-management : l'éducation et l'encadrement par des professionnels de la santé devraient être une composante majeure du « modèle de soins chroniques » dans le cadre du système de prestation de soins de santé. Il permet aux patients de devenir des partenaires actifs dans leurs soins en cours et d'acquérir des connaissances et des compétences. Les sujets jugés appropriés pour un programme d'éducation doivent connaître: les effets du tabac; des informations de base sur la BPCO; approche générale des aspects thérapeutiques et spécifiques du traitement médical (médicaments et dispositifs d'inhalation); stratégies pour aider à minimiser la dyspnée, des conseils sur la nécessité de demander de l'aide; La prise de décision au cours des exacerbations; et les directives anticipées et les questions de fin de vie(57,59).

Maintenir un contact régulier avec les fournisseurs de soins de santé, et gérer les conséquences psychosociales des patients BPCO sont des impératifs dans leur prise en charge, et devraient faire partie **de programmes réfléchis, dirigés, par des séances de formation individuelle et / ou en groupe**, inexistants dans nos structures de soins, dépendant d'une motivation personnelle aléatoire du psychologue et des praticiens de notre service.

10-4-Réentraînement global et réhabilitation respiratoire :

Il est prouvé que l'activité physique est diminuée chez les patients atteints de BPCO. Ceci conduit à une spirale descendante d'inactivité qui prédispose les patients à une qualité de vie réduite, une augmentation du taux d'hospitalisation et de mortalité. À ce titre, il y a eu un intérêt considérable dans la mise en œuvre des interventions de comportement ciblées dans le but d'améliorer l'activité physique qui devrait être encouragée (106), ceci est bien expliqué à chacun de nos patients BPCO.

Dans la prise en charge thérapeutique de la BPCO, la réhabilitation respiratoire comme les traitements pharmacologiques tient une place primordiale. Elle apporte autant de bénéfices que les traitements médicamenteux.

Elle permet de rompre le cercle vicieux de la dyspnée/déconditionnement à l'effort et de maintenir dans la durée un niveau d'activité physique quotidienne jugé nécessaire à la santé physique et psychique du patient, de façon à diminuer les conséquences systémiques de la maladie et les coûts de santé(57,59).

La réhabilitation respiratoire est totalement inexistante pour nos malades BPCO, malgré qu'elle soit recommandée chez tous les patients atteints de BPCO motivés, présentant une incapacité (dyspnée ou intolérance à l'exercice) et/ou un handicap respiratoire (réduction des activités sociales, professionnelles ou personnelles) malgré un traitement médicamenteux optimal (307).

10-5- L'OLD et le soutien ventilatoire :

La VNI (ventilation non invasive) est parfois indiquée chez les patients atteints de BPCO stable très sévère (118).

La VNI peut être considérée d'une certaine utilité dans un groupe sélectionné de patients, en particulier chez les personnes atteintes d'hypercapnie diurne marquée et en cas d'hospitalisation récente (308).

Cependant, chez les patients atteints à la fois de BPCO et d'apnée obstructive du sommeil il y a des indications claires pour continuer la pression positive des voies aériennes (CPAP) (57,59).

En outre, l'OLD, la VNI ou la CPAP restent d'accès très difficile pour nos patients du fait de leur coût élevé, pour des malades dont les conditions socio-économiques sont moyennes à basses dans 81.9% des cas.

10-6-Bronchoscopie et la chirurgie interventionnelle :

Les patients sélectionnés souffrant d'emphysème hétérogène ou homogène avec une hyperinflation importante avec des soins médicaux optimisés, les modes chirurgicaux ou bronchoscopiques de réduction de volume pulmonaire (par exemple, les valves endobronchiques à sens unique) peuvent être envisagés (120,133), cependant inexistantes encore dans notre pays.

Pour les patients sélectionnés avec un grand bullage, des bullectomies sous vidéothoroscopie ont été réalisées, intérêt d'actualiser la chirurgie thoracique dans notre pays.

Les patients sélectionnés avec une BPCO très sévère et sans contre-indications pertinentes, la transplantation pulmonaire peut être envisagée, inexistante dans notre pays.

APPROCHE PREVENTIVE

Chapitre IV : APPROCHE PREVENTIVE

La prévention de la BPCO est encore insuffisamment développée:

- **La BPCO est encore mal connue du grand public:** constatation faite quotidiennement auprès des malades, des médecins et de leur entourage. Les facteurs de risque, notamment le tabac sont également mal connus.

- **Malgré l'efficacité démontrée du sevrage tabagique sur l'amélioration ou la stabilisation de la fonction respiratoire, quelque soit le stade de sévérité de la BPCO, la mobilisation face au tabac reste encore très insuffisante.**

Les professionnels de santé sous-estiment souvent le risque de BPCO chez les fumeurs de plus de 40 ans et n'ont pas recours de façon régulière à la mesure du souffle, faute, notamment, de formation suffisante dans ce domaine.

La lutte contre le tabac, qui a déjà permis de réduire la prévalence du tabagisme dans les pays développés tel qu'en France de 12% en 3 ans (130), doit s'intensifier dans notre pays par une mobilisation plus massive de l'ensemble des professionnels de santé, notamment par la généralisation du «conseil minimal antitabac ». Ce conseil a, en effet, fait la preuve de son efficacité en termes de santé publique. D'une durée de 5 minutes, il permet à 2 % des personnes qui en ont bénéficié, de s'arrêter durablement de fumer (131).

- **Plus des 2/3 des malades ne sont pas diagnostiqués ou le sont tardivement au stade du handicap respiratoire.**

En effet, comme cela a été démontré dans la littérature et dans notre étude, la BPCO est une maladie insidieuse, se manifestant, à ses débuts, par une toux et une expectoration, volontiers négligées par le malade car considérées comme les conséquences « normales » du tabac, et d'autre part, le plaisir procuré par le tabac peut induire un comportement de déni des risques. Les signes cliniques sont aussi souvent banalisés par les professionnels de santé, encore insuffisamment sensibilisés à l'importance du dépistage précoce de la maladie et à réaliser la

mesure systématique du souffle chez les fumeurs de plus de 40 ans ou en cas de symptômes cliniques évocateurs.

Comme constaté par notre étude, cette maladie est le plus souvent diagnostiquée tardivement, à l'occasion d'un épisode aigu ou de l'apparition d'une complication handicapant la vie quotidienne.

• **La prise en charge des malades, mêmes reconnus comme tels, est encore insuffisante:**

Comme constaté, et malgré l'existence de recommandations internationales relatives au traitement de la BPCO, il existe une importante variabilité dans les modalités de traitement et de suivi des malades induisant une prise en charge au long court souvent inadéquate.

L'éducation thérapeutique avec une aide au sevrage tabagique, pourtant efficaces à tous les stades de la BPCO sont encore très peu mis en place.

Face à ces constats, l'amélioration de la prise en charge de la BPCO doit constituer un des objectifs prioritaires inscrits dans la loi relative à notre politique de santé.

La nécessité d'un programme pluriannuel d'actions coordonnées est indispensable, sur le modèle du Plan Cancer, avec des cibles et indicateurs de suivi.

Ce programme doit se décliner en 4 axes stratégiques : nous devons nous intéresser à :

1: Développer les connaissances épidémiologiques de la BPCO dans notre pays.

2 : Prévenir la BPCO dans la population générale.

3 : Renforcer la formation et l'information des professionnels de santé.

4: Améliorer l'accès aux soins, le diagnostic précoce et la qualité de la prise en charge des malades.

Recommandation N° 1 : Développer les connaissances épidémiologiques :**Le constat :**

Les connaissances épidémiologiques sur la BPCO en Algérie sont encore insuffisamment développées en matière:

- De taux de prévalence incluant tous les niveaux de gravité dans la mesure où les formes débutantes ou légères qui représentent probablement la majorité des cas, sont inconnues car rarement diagnostiquées dans la pratique clinique .
- De facteurs de risque et leurs parts attribuables respectives (tabac et expositions professionnelle et domestique).
- De données sur l'histoire naturelle de la BPCO, en particulier le profil clinique et évolutif des malades ayant des exacerbations fréquentes et les facteurs associés à une évolution péjorative (comorbidités, facteurs environnementaux et génétiques).
- D'évaluation du handicap respiratoire et de la qualité de vie des malades selon les degrés de gravité, le profil évolutif de la maladie et le type de prise en charge.
- D'analyse des pratiques de prise en charge sur l'évolution de la maladie. Un état des lieux des pratiques de prise en charge hospitalière des malades BPCO est nécessaire afin de mieux appréhender leur adéquation avec les recommandations professionnelles en vigueur, d'appréciation du poids de la BPCO en termes médico- économiques.

Actions concrètes :

Mettre en place un suivi épidémiologique de la BPCO: mettre en place des équipes de recherche, un groupe de travail associant les chercheurs, les professionnels concernés et les représentants des malades afin de définir :

- Les objectifs généraux de la surveillance épidémiologique de la BPCO.
- Les déterminants, notamment les expositions professionnelles qui doivent faire l'objet d'un suivi spécifique,
- Les outils les plus pertinents (choix des indicateurs et incidence, prévalence, taux de mortalité, mesure de la qualité de la vie, impact médico-économique et modalités de recueil adaptées...).
- Mettre en place une surveillance épidémiologique régulière de la BPCO, selon les indicateurs et la méthodologie pré établie dans le cadre d'un suivi de cohorte au niveau national.

- **Soutenir les projets de recherche dans le domaine épidémiologique:** soutenir les nouveaux projets de recherche épidémiologique concernant:
 - l'histoire naturelle de la BPCO.
 - les facteurs de risque.
 - les facteurs génétiques et le rôle des antécédents pré et post natals.
 - l'influence de la prise en charge de la maladie sur son évolution.
 - la qualité de la vie et la mesure du handicap des patients.
 - l'impact médico-social et économique de la BPCO.
- Renforcer la participation Algérienne aux programmes de recherche déjà existants dans le monde.

Recommandation N°2: Prévenir la BPCO dans la population générale :

Le constat :

La BPCO est très peu connue du grand public, de même que ses facteurs de risque.

Actions concrètes :

1-Mieux faire connaître au grand public la BPCO, ses signes, ses causes et les moyens de prévention et de prise en charge:

- Développer des campagnes d'information sur la BPCO ciblant le grand public et les professionnels de santé:
- De façon directe par des campagnes médiatiques grand public (radio, TV, presse) et dans les lieux de soins (affichage) et de distribution de plaquettes (les pharmacies, salles d'attente des médecins, dentistes, kinésithérapeutes, infirmiers...), et diffuser l'information au sein des institutions et des administrations.
- De façon indirecte par une sensibilisation des professionnels de santé par la mise en place de formation et d'information sur la maladie, de façon interactive entre étudiants externes en médecine, internes, praticiens généralistes, spécialistes en pneumologies et tous les autres spécialistes...
- Créer un portail Internet sur la BPCO, proposant des informations validées ainsi que des liens vers des sites de référence.
- Favoriser des actions de dépistage en médecine de ville et développer la pratique des dépistages des anomalies du souffle dans le cadre de «consultations de prévention » des

personnes de plus de 40 ans ayant des facteurs de risque (tabac et/ou exposition professionnelle).

2- La lutte contre les facteurs de risque :

La lutte contre la BPCO passe inévitablement par la lutte contre le tabagisme

Lutte anti tabac en Algérie:

- ✓ La législation algérienne de la lutte anti tabac comporte plusieurs textes règlementaires (Annexe 3).
- ✓ Le journal officiel de la république algérienne N°46 (Juillet 2018), dans sa section 4, relate les articles de 49 jusqu'à l'article 58 (Annexe 4), qui interdisent notamment toute forme de publicité pour le tabac, le tabagisme dans les lieux publiques, ainsi que la vente de tabac aux mineurs.

Au niveau local Sétif : organisation de consultations d'aide au sevrage tabagique au niveau du CHU , et une autre au niveau du centre intermédiaire de soins en addictologie :polyclinique Bel air (Arrêté N°98 du 17 mars 2014).

Ratification de la charte hôpital sans tabac par tous les établissements de santé de la wilaya de Sétif.

Cette lutte doit s'accompagner d'autres mesures concrètes :

- Renforcer l'information auprès du grand public sur les dangers du tabagisme:
 - Au sein des écoles et des collèges, en impliquant toute la communauté éducative, en lien avec le ministère de l'éducation nationale,
 - Dans les entreprises, par la mobilisation des médecins du travail, en associant à ces actions, un dépistage des anomalies du souffle, une aide au sevrage tabagique et une lutte contre l'exposition au tabagisme passif et polluants professionnels.
- **Améliorer l'aide au sevrage tabagique** en incitant au sevrage et améliorant l'accessibilité aux soins de sevrage tabagique:
 - Former les professionnels de santé à l'usage du «conseil minimal» anti-tabac, à l'occasion d'une consultation, mobilisant tous les professionnels de santé (médecins généralistes et du travail, pharmaciens, dentistes, infirmiers, sages-femmes, kinésithérapeutes...).

-Rôle de la spirométrie dans le sevrage tabagique :

Associer la spirométrie au conseil minimal incite les fumeurs avec une fonction pulmonaire normale à cesser leur consommation de tabac, et ce, avec des taux de sevrage de 2 à 3% supplémentaires à ceux attendus par le conseil minimal seul (132).

Les études soulignent que les fumeurs à qui l'on diagnostiquerait une obstruction bronchique arrêteraient d'avantage de fumer que ceux avec une fonction pulmonaire normale (132,135). Les taux de sevrage retrouvés étaient nettement supérieurs chez les fumeurs ayant une obstruction bronchique modérée à sévère (16.5%) , par rapport à ceux ayant une obstruction légère (6.4%) , et par rapport aux fumeurs avec une fonction pulmonaire normale (8.4%).

Aussi, les auteurs suggèrent de réaliser des spirométries chez tous les fumeurs de plus de 35 ans, à la fois dans le but de dépister des stades précoces de BPCO, mais également d'améliorer le taux de sevrage tabagique chez ces derniers (132,135) .

Recommandation N°3: Renforcer la formation et l'information des professionnels de santé**Le constat :****•Les médecins généralistes :**

Une formation sur la BPCO est incluse dans le programme des études médicales mais ne permet pas d'aborder suffisamment la prévention des facteurs de risque, notamment le tabac et l'aide au sevrage, les innovations dans le dépistage (mesure du souffle), le diagnostic et la prise en charge de la maladie. Soulignant que c'est le médecin généraliste qui reçoit en 1^{er} le malade BPCO et de ce fait, il doit être la pierre angulaire de nos actions.

• Les pneumologues :

La formation initiale et continue des pneumologues ne permet pas d'aborder exhaustivement:

- la notion de travail en coordination avec les autres partenaires de santé et sociaux,
- les outils d'évaluation de la qualité de vie, de l'éducation pour la santé,
- les enjeux et les méthodes de la recherche (clinique, épidémiologique...).

Un autre problème crucial qui se pose est la faible répartition des pneumologues à travers le territoire national et au niveau des différentes communes de la wilaya de Sétif. C'est un point très important dans la prise en charge préventive, tout d'abord, et thérapeutique de toutes les maladies respiratoires particulièrement celle de la BPCO.

Si actuellement, et ceci grâce aux efforts de nos maîtres et chefs d'écoles de Pneumologie à travers le territoire national, qu'ils soient ici remerciés, cette couverture s'est nettement améliorée, elle reste cependant, encore insuffisante notamment devant l'explosion démographique dans le pays.

• **Les médecins du travail :**

Les médecins du travail sont peu mobilisés à la prévention et le dépistage précoce de la BPCO dans le cadre du lieu de travail afin de lutter contre les expositions professionnelles mais aussi de mener des actions contre le tabagisme actif et passif en entreprise.

• **Les autres professionnels de santé :**

Sont concernés par la BPCO à la fois pour la prévention contre les facteurs de risque mais aussi dans le dépistage et la prise en charge, notamment:

- **Les pharmaciens et les chirurgiens-dentistes** qui peuvent être des relais d'information, de prévention de la BPCO à condition d'être mobilisés et formés aux enjeux de cette pathologie,

- **Les kinésithérapeutes** qui doivent être sensibilisés à la prévention de la BPCO et à la lutte contre le tabagisme et formés aux pratiques de soins de réhabilitation respiratoire inexistante pour nos malades BPCO.

- **Les infirmiers** qui doivent être formés à la prise en charge des formes graves nécessitant une assistance respiratoire à l'hôpital ou à domicile.

- **Les assistants sociaux** qui doivent être sensibilisés à la prise en charge sociale et à l'accompagnement des malades atteints de BPCO dans le parcours de soins et d'insertion

- **Les psychologues** qui doivent être sensibilisés à la prise en charge et à l'accompagnement des malades atteints de formes sévères de BPCO.

Actions concrètes :

1- **Adapter la formation médicale initiale des médecins généralistes** aux besoins de la prise en charge des BPCO au quotidien : prévention, dépistage et traitement :

- Mettre en place des séminaires de sensibilisation sur la BPCO.
- Améliorer la formation continue des généralistes et des médecins du travail.
- Inscrire la BPCO comme thème prioritaire de la formation médicale continue obligatoire.
- Mettre à disposition des outils de formation (CD-Rom, brochures, livres, documents sur les sites de sociétés savantes).

2-Optimiser la formation initiale et continue des pneumologues sur la BPCO:

- Renforcer l'enseignement sur la BPCO dans le DEMS de pneumologie et dans la formation médicale continue (FMC), en introduisant, notamment, des modules sur l'aide au sevrage tabagique, les soins d'urgence de l'insuffisance respiratoire aiguë, la ventilation à domicile, la réhabilitation respiratoire, l'éducation thérapeutique, la coordination médico- sociale de la prise en charge et une sensibilisation à la pratique de la recherche et de l'épidémiologie .
- Concernant la faible répartition des Pneumologues, si nos écoles et maitres continuent encore à former de nouveaux spécialistes, l'explosion démographique de la population, masque les bienfaits de ces efforts. Créer de nouvelles écoles et de nouveaux centres de formation, nous semble être, aujourd'hui, plus que jamais nécessaire.

3-Sensibiliser les autres professionnels de santé : (dentistes, pharmaciens, infirmiers, aides soignants, assistants sociaux et psychologues) à la prise en charge et à l'éducation des patients BPCO.

Recommandation N°4: Améliorer l'accès aux soins et la qualité de la prise en charge des maladies :

1-Le dépistage et le diagnostic de la BPCO :

Un dépistage a pour but d'identifier dans une population a priori en bonne santé les individus malades ou porteurs d'une anomalie à un stade débutant ou infra clinique. L'objectif est de proposer aux personnes repérées par le test de dépistage de confirmer le diagnostic par des explorations complémentaires, et, le cas échéant, d'organiser une prise en charge précoce susceptible de prévenir ou de limiter les conséquences sur leur santé induites par le problème de santé ainsi détecté (136).

Des critères d'application d'un test de dépistage ont été proposés, selon les critères de Wilson, par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Critères de WILSON d'application d'un test de dépistage de masse (OMS)
(136) :

1. La maladie concernée est fréquente et crée un problème de santé (à l'échelle de la population et/ou à l'individu).
2. Le dépistage à un stade précoce apporte un bénéfice pour le sujet atteint (amélioration de la survie, ou de l'état physique ou de la qualité de vie).

3. La société peut assurer la prise en charge du dépistage et le traitement des individus dépistés.
4. Les autres méthodes diagnostiques ne sont pas applicables ou entraînent un retard diagnostique préjudiciable au malade.
5. Il existe un test de dépistage fiable, sensible, spécifique, peu coûteux et non invasif applicable à la population concernée.

✓ **Chez qui rechercher une BPCO :**

Les recommandations existantes sont différentes dans l'énonciation des critères pour sélectionner les patients à dépister :

GOLD préconise la recherche active des cas de BPCO (137,229,236) c'est à dire, effectuer la spirométrie chez les patients présentant des symptômes et / ou des facteurs de risque.

Le National Lung Health Education Program (NLHEP), recommande quant à lui le critère de l'âge, mais pour les plus de 45 ans (139).

Dans les années 2000, l'European Respiratory Society et l'European Academy of Allergology and Clinical Immunology ont souhaité la formation d'un groupe international d'experts en soins primaires : l'IPAG (International Primary Airways Group). Ce groupe d'experts a été chargé par l'OMS d'adapter les recommandations existantes en pneumologie pour en assurer une utilité optimale en médecine générale.

L'IPAG a identifié deux priorités principales :

- Développer des outils pour aider les médecins généralistes à identifier les sujets pouvant être atteints de BPCO.
- Développer des outils pour aider les médecins généralistes à différencier la BPCO et l'asthme (140 ,141).

Seules les EFR et le spiromètre électronique semblent répondre à cette question.

✓ **Le principe de la stratégie de dépistage :** repose sur le fait de repérer un trouble ventilatoire obstructif (TVO) par la mesure du souffle :

- Le dépistage de la BPCO, quelque soit son stade évolutif, doit donc s'appuyer sur la mesure du souffle, et plus spécifiquement sur la mise en évidence de la limitation des débits expiratoires

; la valeur limite considérée comme pathologique du rapport VEMS/CV est fixée à 0.7. Justifiant le recours à une exploration respiratoire complète faite par un pneumologue.

Dans le cadre d'un dépistage en population adulte, ce paramètre ne peut être utilisé car il est trop complexe à mesurer ; il est remplacé par une mesure plus simple et donnant des résultats comparables, le rapport VEMS/VEM6 (volume expiré maximum par seconde/ volume expiré pendant 6 secondes).

Cette mesure simple peut être faite avec un maximum de fiabilité (141,142,144,145,146) par un professionnel de santé, ayant reçu une brève formation, avec l'appui d'un appareil de mesure miniaturisé, simple, peu onéreux, muni d'embouts jetables.

- En cas de test de dépistage anormal (VEMS/VEM6 inférieur ou égal à 0,7), des explorations spécialisées sont, alors, proposées afin de confirmer (ou d'infirmier) le syndrome obstructif par la réalisation d'une spirométrie complète.

- Une fois le syndrome obstructif confirmé, il faut par un bilan pneumologique spécialisé, en déterminer la cause, (asthme ou BPCO, en fonction de la réversibilité du syndrome obstructif constaté), la sévérité, évaluer les facteurs de risque et proposer une prise en charge adaptée.

L'utilisation de la spirométrie électronique augmente le nombre de patients nouvellement diagnostiqués BPCO en soins primaires et notamment la proportion de stades précoces (142,145). On retrouve dans la littérature entre 60 et 80% des patients identifiés comme présentant une BPCO qui n'avaient pas été diagnostiqués auparavant. Dans les différentes études, on retrouve une forte proportion des stades précoces parmi les BPCO nouvellement détectées dans les populations de fumeurs : 86 à 100% avec une BPCO légère à modérée (145 ,146).

✓ **Les conditions du dépistage :**

- Les professionnels de santé pouvant prendre part aux tests de dépistage sont :
 - les médecins généralistes,
 - les spécialistes non pneumologues (cardiologues, médecins de sport),
 - les médecins du travail,

- La confirmation diagnostique de la BPCO nécessite que les personnes repérées par le test de dépistage soient référées à un pneumologue qui pourra, en cas de diagnostic de certitude, après une évaluation complète de la maladie, proposer une intervention thérapeutique adaptée.

Actions concrètes :

- Favoriser le dépistage de la BPCO en médecine générale, chez les sujets de plus de 35 ans fumeurs ou anciens fumeurs.
- Favoriser le dépistage de la BPCO sur le lieu de travail, chez les sujets de plus de 35 ans qui fument ou qui sont exposés à des polluants connus.

2-La prise en charge et le suivi des malades :

Le constat :

Malgré l'existence de recommandations élaborées par les professionnels, les malades ayant une BPCO identifiée, ne bénéficient pas tous d'un traitement et d'un suivi optimal (prescription médicamenteuse, surveillance spirométrique, suivi nutritionnel, utilisation des échelles de dyspnée et de qualité de vie pour le suivi...).

La double vaccination antipneumococcique est inexistante.

Les prescriptions d'oxygénothérapie pour les malades atteints de BPCO sévères ne sont pas toujours adaptées (durée insuffisante de l'oxygénothérapie dans la journée ...)

La réhabilitation respiratoire (RR) est inexistante.

La chirurgie thoracique reste insuffisamment développée.

Actions concrètes :

- **Améliorer la couverture vaccinale** contre la grippe et la double vaccination antipneumococcique des malades atteints de BPCO : proposer systématiquement la vaccination (pneumocoque et grippe) à tous les malades pris en charge pour BPCO.

En effet l'intérêt de la vaccination n'est plus à démontrer pour diminuer la morbi-mortalité liée aux infections, les pneumologues doivent informer les soignants et les patients afin d'améliorer la couverture vaccinale et combler l'écart entre les recommandations et la pratique.

- Le ministère de la santé doit accorder beaucoup plus d'importance et doit assurer un approvisionnement régulier en vaccins antipneumococques.
- La CNAS (Caisse Nationale des Assurances Sociales) devrait assurer la prise en charge et le remboursement de l'OLD, de la rééducation fonctionnelle ainsi que l'accompagnement psychologique lorsqu'ils sont réalisés en privé.
- Améliorer la prise en charge et le suivi des malades atteints de BPCO en y intégrant les pratiques de **réhabilitation respiratoire** et d'éducation thérapeutique.
- Améliorer et actualiser les pratiques chirurgicales thoraciques dans notre pays.

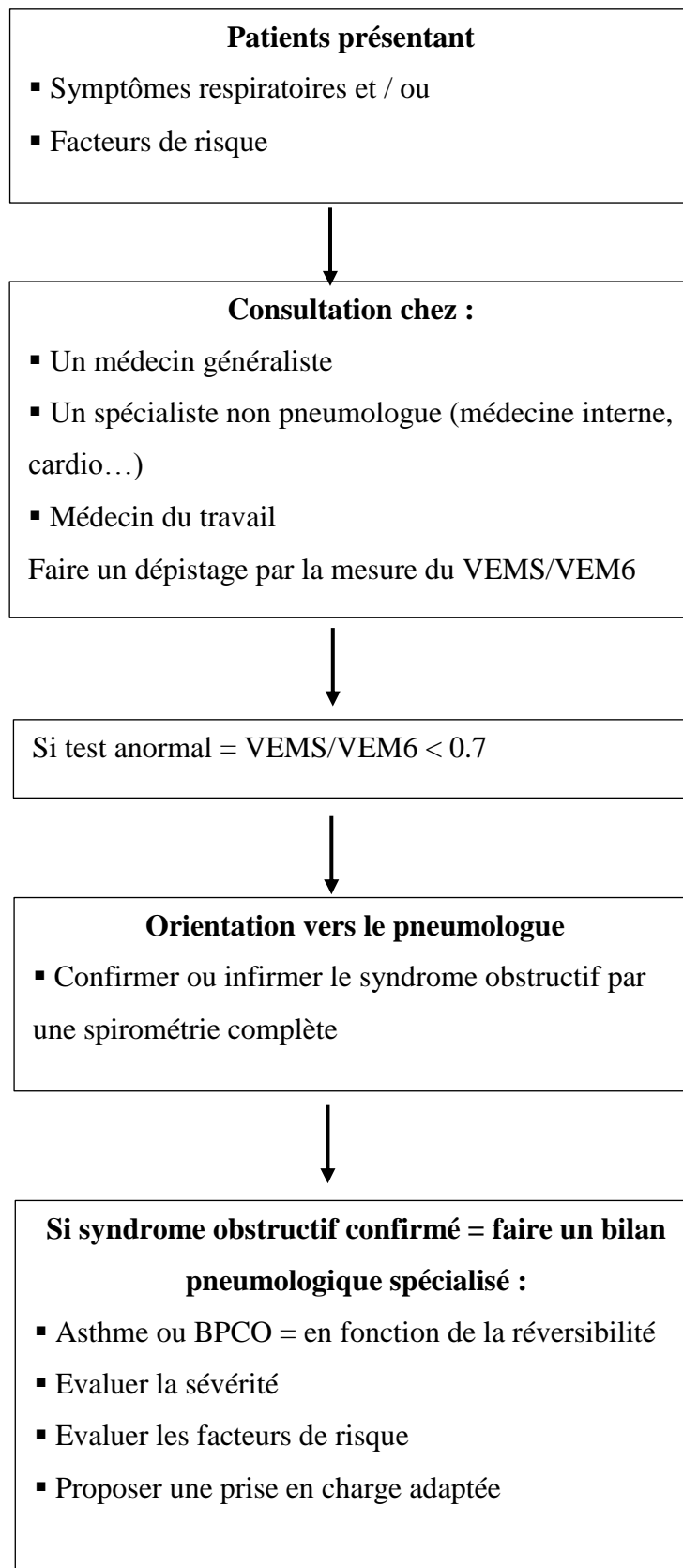


Figure 60 : Arbre décisionnel pour le diagnostic et la prise en charge de la BPCO

Conclusion :

A la lumière des données issues de l'étude et celles de la littérature, plusieurs conclusions peuvent être tirées et constituent le fruit de notre modeste travail.

La BPCO est une maladie fréquente, qui peut être prévenue et guérie, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air secondaires à des anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles résultant d'une exposition importante à des particules ou des gaz nocifs. La gêne chronique à l'écoulement de l'air caractéristique de la BPCO est due à un mélange de pathologies affectant les petites voies aériennes (par exemple la bronchiolite obstructive) et de destruction du parenchyme (emphysème), dont la part relative varie d'un sujet à l'autre.

La BPCO n'est pas un nom familier pour la plupart des algériens, ceux qui la connaissent de nom l'assimilent le plus souvent à une simple conséquence du tabac, qui est en effet le principal, mais pas l'unique facteur de risque de la maladie.

En réalité, la BPCO est une maladie très handicapante pour les patients, et peut devenir extrêmement grave, voire mortelle sans prise en charge adaptée.

Plus qu'un défi, le diagnostic précoce et une prise en charge adaptée constituent une urgence, alors que la maladie ne cesse de se répandre !

C'est une maladie qui:

- ✓ Dans notre pays touche surtout les hommes de plus de 40 ans, ce qui a été largement confirmé par notre étude. Cette différence entre les deux sexes s'explique par les variations des facteurs de risque, puisque aucune femme n'était déclarée tabagique alors que le tabagisme actif était retrouvé chez 42.4% des hommes. La BPCO touche donc une population en pleine période d'activité.

- ✓ A côté du tabagisme, l'exposition professionnelle est un facteur de risque important mais négligé.

Conclusion

- ✓ Des conditions socio-économiques défavorables et un éloignement des structures de soins sont souvent notées et contribuent à la grande latence clinique et à un retard de la prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- ✓ Des antécédents personnels chargés, des comorbidités fréquentes notamment cardiovasculaires, endocriniennes, gastro entérologiques, thromboemboliques, ainsi que néoplasiques.
- ✓ **Un énorme retard dans la prise en charge diagnostique** puisque moins du tiers des cas de BPCO a été diagnostiqué en ambulatoire, ils sont admis dans notre service à des stades tardifs et compliqués, ceci peut être expliqué par :
 - Le développement insidieux de la maladie avec une symptomatologie peu gênante.
 - Cette négligence des patients à l'égard des symptômes est fatale, l'handicape n'apparaît que très tardivement à un stade irréversible de la maladie.
 - Difficulté des médecins généralistes à porter le diagnostic chez un patient dyspnéique.
 - Des conditions socio-économiques souvent défavorables.
 - Un degré d'information, de sensibilisation et d'instruction de la population qui est faible.
- ✓ **Un énorme retard et une errance dans la prise en charge thérapeutique** en ambulatoire, expliqué par:
 - Une demande de soins et de prise en charge thérapeutique plus importante que l'offre disponible dans notre wilaya.
 - Une couverture de notre région sanitaire en matière de médecins spécialistes pneumologues toujours insuffisante.
 - Les critères qui guident les recommandations thérapeutiques de la BPCO ne sont pas correctement suivis et établis par les médecins référents.
- ✓ **Au cours de notre prise en charge hospitalière**, notre mission est difficile devant des patients souvent compliqués présentant:
 - Parfois une dénutrition, un état général altéré pour plus de la moitié des malades admis.
 - Des signes cliniques fréquents de l'évolutivité de la maladie et pourtant passés inaperçus en ambulatoire.

- Des examens complémentaires: Radio du thorax, TDM thoracique, gazométrie artérielle, spirométrie, riches et variés, avec des stades spirométriques GOLD3, GOLD4 dans 53.6% des cas.
- Des comorbidités fréquentes notamment cardio-vasculaires avec une HTP, cardiopathies ischémiques..., l'anémie chez plus du tiers des malades, le diabète chez près de 46% des cas, le cancer bronchique chez près du tiers des malades, des troubles du sommeil...
- De nombreuses complications telles que les exacerbations graves, les pneumothorax, des pneumopathies aiguës communautaires, des accidents thrombo emboliques, des pleurésies, l'IRC, le décès...
- Une classification selon les groupes de sévérité qui retrouvent des groupes C et D dans plus de la moitié des cas des cas, le groupe A ne représentant qu'une minorité de la population étudiée.
- Une durée d'hospitalisation souvent prolongée avec un retentissement professionnel et social importants et un coût élevé pour notre système de santé.
- Une prise en charge thérapeutique souvent insuffisante (manque de molécules pharmacologiques, défaillance de la lutte anti-tabac, manque de la double vaccination antipneumococcique, cout élevé des méthodes de soutien ventilatoire, manque de méthodes chirurgicales thoraciques innovantes dans notre pays...)

Par ce modeste travail, nous représentants de la communauté médicale et des patients, appelons la communauté politique à se mobiliser au plus vite pour apporter des réponses efficaces à cette urgence, en vue de mieux prendre en charge les patients et réduire l'impact de la BPCO pour notre société.

Bibliographie :

1. Raheison C ,Girodet PO . Epidemiology of COPD . Eur Respir Rev 2009; 18 (114) : 213 – 21.
2. Arrad A, Amro L.Dépistage de la BPCO au Maroc.Rev Mal Respir 2016;33:188-189.
3. Viegi G ,Pistelli F , sherril DL , Maio S , Boldacci S , Corrozzi L . Definition, epidemiology and natural history of COPD. Eur respir J 2017; 30:993-1013.
4. R.Khelafi,Aissanou A,Tarsift S ,Skander F. Epidemiology of COPD in Algiers . Rev Mal Respir 2011, 28,32-40.
5. Shohaimi S , Welch A , Bingham S, Luben R, Day N , Wareham U , et al. Area deprivation predicts lung function independently of education and social class. Eur Respir J 2014;24:157-61
6. Bellouz Y, Mehamdia A, Moumeni A. Poumon et lésions anthracosiques : à propos de 70 cas.http://dx .doi .org /j .jmr.2016 .10 .723.
7. Escamilla R, grignet J-P, Bourcereau J, Mueser M. Profil des patients adressés par les médecins généralistes aux pneumologues pour un bilan de bronchopathie non diagnostiquée. Résultats de l'étude . Rev Mal Respir 2010 ;27 :463-471.
8. Chapman KR , Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA , Buist AS , Thuou J , et al. . Epidemiology and costs of COPD. Eur Respir J 2016;27:188-207.
9. Andujar P,Pairon J-C.Maladies respiratoires professionnelles.Rev Mal Respir 2017,9,S40-S48.
10. Furhman C, Delmas M-C , pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Rev Mal Respir 2010 ;27 :160-168.
11. De Macro R, Accordini S, Cervri I, Corsico A ,Anto JM , Kunzli W , et al . Incidence of COPD in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med 2017;175:32-9.
12. Anthonisen NR,Skeans MA, Wise RA, Manfredo J ,Kanner RE, Connett JE . The effect of a smoking cessation intervention on 14.5 year mortality : a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005,142:233-9.
13. G.Jebrak. COPD routine management in France: are guidelines used in clinical practice?. Rev Mal Respir 2010 ; 27:11-18.
14. American Thoracic Society Statement : occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 167:787-92.
15. Baumeler L, E Papakonstantinou, Milenkovic B, et al. Le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons pour le reflux gastro-oesophagien ne réduit pas le risque de graves exacerbations dans la BPCO. Pneumologie 2016; 21 (5): 883-90.
16. Marescaux A, Degano B ,Soumagne T , Tham I , Laplante JJ, Dalphin JC. Impact of farm modernity on the prevalence of COPD in daily farmers. Occup Environ Med 2016;73:127-33.
17. Guillien A ,Puyraveau M , Soumagne T , Guillot S , Rannou F , Marquette D , Berger P, et al . Prevalence and risk factors for COPD in farmers : a cross – sectional controlled study . Eur Respir J 2016;47:95-103.
18. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM ,Wagner G. Association between COPD and employment industry and occupation in the US population : a study of data from the third national health and nutrition examination survey . Am J Epidemiol 2012;156:738-46.
19. Benson VS, Mullerova H, J Vestbø, JA Wedzicha, Patel A, Hurst JR. Les associations entre les reflux gastro-œsophagiens et exacerbations de la maladie pulmonaire obstructive chronique. Respir Med 2015; 109 (9): 1147-54.
20. Liu S , zhon y , wang x , wang D , Lu J, Zheng J et al .Biomass fuels are the probable risk factor for COPD in rural south China . Thorax 2007;62:889-97.

21. Wordley J, walthers S , Ayres JG. Short term variation in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 2014;54:108-16.
22. Ko FW , Ram W, Wong TW, Chan DP , Tung AH , Lai CK , et al . Temporal relation ship between air pollutants and hospital admissions for COPD in Hong Kong . *Thorax* 2015; 62: 780-5.
23. Keicho U, Elliott WM, Hogg JC ,Haychi S. Adenovirus E₁A gene dysregulates ICAM-1 expression in transformed epithelial cells .*Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;16:23-30.
24. Elliott WM, Hayashi S, Hogg JC .Immunodetection of adenoviral E₁A proteins in human lung tissue . *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;12:642-8.
25. L Koufeche,A Moumeni.La BPCO chez la femme non fumeuse.*Rev Mal Respir Vol* 26,N° HS1-Janv 2009 p.48.
26. H Hacène Cherkaski. Prévalence de la BPCO dans la commune d'Elhadjar, Annaba.Thèse de diplôme de docteur en sciences médicales 2016.Université Radji Mokhtar. Annaba,Algérie.
27. Donaldson GC, See Mungal TA, Bhowmik A ,Wedzicha J A. Relation ship between exacerbation frequency and lung function decline in COPD . *Thorax* 2012;57:847-52.
28. Sandoval J,Salas J,Martinez-Guerra MC,Gomez A,Martinez C.Pulmonary arterial hypertension and COPD associated with chronic domestic woodsmoke inhalation.*Chest* 2003;103:12-22.
29. Ourari B et al.Symptomes et histoire naturelle de la BPCO en milieu hospitalier.La Tunisie médicale 2014;92:12-17.
30. Stoller JK ,Aboussouan LS. Alpha antitrypsin deficiency . *Lancet* 2015;365:2225-36.
31. Kherbi S. Profil de la BPCO en milieu militaire. Thèse de diplôme de docteur en sciences médicales 2011.Université Mentouri.Constantine,Algérie.
32. Toggart CC , Greene CM, , Carroll TP , O'Neill SJ , Mac Elvaney NG. Elastlytic protease inflammation resolution and dysregulation in COPD . *Am Respir Crit Care Med* 2015;71:1070-6.
33. Divo M , Cote C , DeTorres JP , et al . Comorbidities and risk of mortality in patients with COPD . *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(2):155-61.
34. Mannino DM, Thorn D ,Swensen A , Holguin F . Prevalence and outcomes of diabetes , hypertension and cardiovascular disease in COPD . *Eur Respir J* 2008;32(4):962-9
35. Patel A , Hurst J. Prevalence of comorbidities in COPD. *Expert Rev Respir Med* 2011
36. Sievi NH , Senn O , Brack T , et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD *Respirology* 2015.
37. Puham MA ,Siebeling C , Frei A , Zoller M, Bischoff- Ferrari A , Ferriet G . No association of 25. Hydroxy vitamin D with exacerbation in primary care patients with COPD. *Chest* 2014;145 (1) : 37-43.
38. Decramer M ,Janssens W. COPD and comorbidities. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;2(1):73-83.
39. Gaisl T , Schlatzer C , Schewarz EI , Possner M, Stehli J , Sievi NA , et al . Coronary arterial calcification , epicardial fat burden and cardiovascular events in COPD . *PLO One* 2015 may 26; 10(5):e 0126613.
40. Clarenbech CF ,Senn O , Sievi NA , et al . Determinant of endothelial function in patients with COPD . *Eur Respir J* 2013;11(7):e 01337619.
41. Watz H, Waschki B , Kirsten A , et al . The metabolic syndrome in patients with COPD. *Chest* 2009; 136(4) : 1039-46.
42. Naik D ,Joshi A, Paul TV, Thomas N. COPD and metabolic syndrome : consequence of a dual threat. *Indian Journal of endocrinology and metabolism* 2014; 18(5):608-16.
43. Burgel P-R. Role of comorbidities in the course of COPD. *Rev Mal Respir* 2008; 11-15.

44. Chan-yeung M, Ait Khaled N , White N , Ip MS , Tan WC. The burden and impact of COPD in Asia and Africa .Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:2-14.
45. C. Patel, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasie, les indices d'exacerbation et l'inflammation dans la maladie pulmonaire chronique obstructive. Am J Respir Crit Care Med 2014; 170 (4): 400-7.
46. Landis SH ,Muellerova H , Mannino DM , et al. Continuing to Confront COPD international patient survey: methods , COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9:957-611.
47. N.Roche ,R.Ajjouri, A.compagnon, T.Vander Molen , H. Mullerova. French data from the continuing to confront COPD (C2C) survey. Rev Mal Respir 2017;34,180-187.
48. Rennard S, Decramer M ,Calverley PM , et al. Impact of COPD in the north America and Europe in 2010: subjects perspective of confronting COPD survey. Eur Respir J 2012 ; 20 : 799-805.
49. Piperno D, Huchon G, Pribil C , et al. The burden of COPD in France : results from the confronting COPD survey .Eur Respir Med 2013;533-42.
50. Uzaslan E ,Mahboub B, Beji M , et al .The burden of COPD in middle east and north Africa: results of the BREATHE study. Respir Med 2012;106:545-59.
51. Barnes N ,Carverley PM , Kaplan A , et al .COPD and exacerbations: patients in sights from the global hidden depths of COPD survey . BMC Pulm Med 2013;13:54.
52. Pereg T ,Serrier P, Prisol C, et al . BPCO et qualité de vie : impact de la maladie en médecine générale en France. Rev Mal Respir 2013 ;30 :22-32.
53. Corosco Garrido P , de Miguel Diez J , Rejas Gutierrez J, et al . Negative impact of COPD on the health – related quality of life of patients : results of the EPIDEPOC study . Health Qual life Outcomes 2016;4:31.
54. Guerin J-C, Roche N , Vicault E , et al . Sujets à risque de BPCO en médecine générale : comment favoriser la réalisation de la spirométrie et la detection précoce de l'obstruction bronchique ?. Rev Mal Respir 2012 ;29 :889-97.
55. -<http://www.who.com.juillet> 2017.
56. Roche N, Perez T , Martina Y ,et al. Difficultés de l'évaluation de la dyspnée et de la fonction respiratoire en médecine générale. Presse Med 2009 ;38 :1041-8.
57. GOLD . global strategy for the diagnosis , management and prevention of COPD , Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019 available from : <http://ww.goldcopd.org/uplsods/users/files/gold-report-2019.pdf>.
58. COPD screening and COPD early diagnosis. Rev Mal Respir (2014) 31,391,393.
59. GOLD . global strategy for the diagnosis , management and prevention of COPD , Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 available from : <http://ww.goldcopd.org/uplsods/users/files/gold-report-2017.pdf>.
60. Gheffari I, Bourdin A, Chanez P, Godard P. Evaluation of professional practice in the management of COPD at Montpellier university hospital . Rev Mal Respir (2010)27,457-462.
61. Giraud V ,Beauchet A, Gomis T,Chinet T.Feasibility of spirometry in primary care to screen for COPD :a pilot study.Int J Chron Pulmon Dis 2016 :335-339.
62. Exploration fonctionnelle respiratoire et BPCO. Rev Mal Respir (2014)31,6-7.
63. Ringbak TJ , Lunge P, Viskum K. Geographic variation in long – term oxygen therapy on survival in patients with COPD with moderate hypoxaemia . Chest 2011;119:1711-6.
64. Shoefer Y ,Shaberg T , Raspe H , Schaefer T . Determinant of influenza and pneumococcal vaccination in patients with chronic lung diseases. J Infec 2017;55:347-52.

65. Blanchard E, Piquet J, Piperno D, Pinet C, Stach B, Roche N. Vacciner les patients BPCO: des recommandations à la pratique. *Rev Mal Respir* 2018;35:999-1001.
66. Alfageme I, Vazquez R, Reyes M, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2016;61:189-95.
67. Van den Bemt L, Schermer T, Vanweel C. Rational monitoring of COPD : where do current clinical guidelines stand? . *Eur Respir J* 2017;29:1078-81.
68. Hansen CS, Christensen CK, Laurcen LC, Hansen EF. Treatment of acute severe asthma and COPD in danish hospitals : do national recommendations improve on the quality of treatment ? . *Respir Med* 2012;96:653-8.
69. Le – Huv .L. Imagery in COPD. *J Fran Viet Pneu* 2013, 04 (12):1-47.
70. Jouneau S . Oxygénothérapie lors des exacerbations de BPCO .*Rev Mal Respir* 2017 ;34 :427-429.
71. Austin MA, Wills KE, Blizzard C, et al . Effect of high flow oxygen on mortality in COPD patients in prehospital setting : randomised controlled trial . *BM J* 2010 ;341 :c5462.
72. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al . haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD . *Eur Respir J* 2017;29::923-9
73. Chambellan A, Couton S, Cavailles A, et al. BPCO et érythropeose : interactions et conséquences . *Rev Mal Respir* 2012 ;29 :213-31.
74. Jhon M, Lange A, Hoernig S, et al . Prevalence of anemia in COPD comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2016 ;111 :365-70.
75. Menou A, et al . Importance des comorbidités dans l’anémie de la BPCO : impact médico-économique et survie à 3 ans .*Rev Mal Respir* (2016) , <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.12.008>.
76. Wanger J, Clausen J L, Coates A, Pederson OF, Burasco B, Burgos F, et al. standardisation of measurement of lung volumes . *Eur Respir J* 2015;26:511-22.
77. Quanier PH, Tameling GJ, Cotes JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volume and forced ventilatory flow. Report working party standardization of lung function tests .European community for steel and coal .official statement of the european respiratory society . *Eur Respir J* 1993;6(suppl.16):5-40.
78. Chaouat A, Bugnet As, Kadaoul N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Kessier R. Severe pulmonary hypertension and COPD . *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;172:189-194.
79. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Lee S, Fester HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;16:314-322.
80. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reld CM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension . *J Am Coll Cardiol* 2014;43:255-325.
81. B.Oujidi Impact de la pathologie cardiovasculaire dans la prise en charge des BPCO au service de pneumophysiologie B du CHUY d’Oran. Thèse de diplôme de docteur en sciences médicales 2018. Université d’Oran Ahmed Benbella, Algérie.

82. Mac Nee W , Wathen CG , Fienley DC , Muir AD. The effects of controlled oxygen therapy on ventricular function in patients with stable and exacerbated COPD . *The American review of respiratory disease* 2011;137:1289-1295.
83. Oswald – Mammoser M , Oswald T , Nyanklye E , Dickele MC , Grange D . Diagnosis of pulmonary hypertension in COPD . Comparison of ECG , radiological measurements , echocardiography and myocardial scintigraphy . *Eur Respir J Dis* 2005;71:419-429.
84. Corazzal J , pastor B H . Cardiac arrhythmias in COPD . *N Engl J Med* 2017;259:862-5.
85. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. La valeur pronostique de la bronchiectasie chez les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique modérée à sévère. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (8): 823-31.
86. Gorecka D .Cardiac arrhythmias in COPD . *Monaldi Arch Chest Dis* 2014;52:278-81.
87. Kleiger RE , Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with COPD . *Chest* 2014;65:483-7.
88. Huiart L, Ernest P ,Swissa S . Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2015;128:2640-6.
89. Sidney S ,Sorel M, Quesenberry CP . COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality : Kaiser permanente medical care program . *Chest* 2015;128:2068-75.
90. Amoli K.Bronchopulmonary diseases in Iranian housewives chronically exposed to indoor smoke. *Eur Respir J* 2009;11:659-63.
91. Gold JA, Jagidar J, Hay JG. A domestically acquired particulate lung disease. *Medicine* 2010;79:310-7.
92. Rochat T .BPCO une maladie associée à une inflammation systémique . *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 , 537-544.
93. Daniels JMA, Schoorl M ,Snidjers D,et al. Procalcitonin vs. C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotherapy in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2010;138::11088-15.
94. Claessens YE, Weiss.N, Riqué.T, Mallet-Coste T. what is the place of biomarkers during acute COPD exacerbations ?. *Rev Mal Respir* 2017 ; 344,382-394.
95. Jouneau.S. Triggering factors of acute COPD exacerbations .*Rev Mal Respir* 2017: 34,349-348.
96. Malice P, Footitt J , Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1117-24.
97. Kherad O , Kaiser L, Brideveaux PO , et al. Upper respiratory viral infection , biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 2010;138:896-904.
98. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. Influenza vaccine for patient with COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD002733.
99. George SN, Garcha DS, Mackkay AJ, et al. Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. *Eur Respir* 2014;44:87-96.
100. Bender BG. Non-adherence to COPD treatment : what have we learned and what do we do next ?. *COPD* 2012;9:209-10.

101. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2016;295:1127-34.
102. Ko FW, Hui DS. Air pollution and COPD. *Respirology* 2012;17:395-401.
103. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia in COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD 010115.
104. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroid in COPD with risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68:1029-36.
105. Rayan M, Swaya JA, Chapman JD, et al. Incidence and cost of pneumonia in older adults with COPD in united states. *PLOS One* 2013;8:e75887.
106. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Les interventions visant à modifier l'activité physique chez les patients atteints de BPCO: une revue systématique. *Eur Respir J* 2016; 48 (1): 69-81.
107. Prevot G, Plat G, Mazieres J. COPD and lung cancer epidemiological and biological links. *Rev Mal Respir* 2012;29:545-556.
108. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. COPD and altered risk of lung cancer in a population – based case control study. *PLOS One* 2009;4:e7380.
109. Wasswa Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570-5.
110. De torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the Chest. *Chest* 2017;132:1932-8.
111. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:7738-44.
112. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6:51-61.
113. Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:397-406.
114. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kesster R. Association of COPD and sleep apnea syndrome. *Am Respir Dis* 1995;151:82-6.
115. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
116. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between COPD and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *respiration* 2005;72:142-9.
117. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet m, Hirschi S. The overlap syndrome: association of COPD and obstructive sleep apnaea. *Rev Mal Respir* 2010;27,329-340.
118. Struik FM, Y Lacasse, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. ventilation nocturne à pression positive non-invasive de la maladie pulmonaire obstructive chronique stable. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): Cd002878.

119. Elkard I ,yassine N. Prise en charge du pneumothorax spontané .
<https://doi.org/10.106/j.rmr.2015.10.569>.
120. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. chirurgie de réduction de volume pulmonaire pour emphysème diffus. *Cochrane database Syst Rev*2016; (4): Cd001001.
121. Albert P ,Agusti A , Edwards L, et al. Bronchodilation responsiveness as a phenotypic characteristic of established COPD. *Thorax* 2016;67:701-8.
122. Guidelines asthma ,COPD , and asthma-COPD overlap syndrome global initiative for chronic obstructive lung disease (internet) .disponible à l'adresse <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>.
123. Sidney S, Sorel M, Quesenbry CP, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalization and mortality : Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2015;128:2068-75.
124. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M , et al . Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012 ;39 :51-8.
125. Cissé MF. Profil épidémiologique, Clinique et paraclinique de la BPCO à la Clinique de pneumophtisiologie de CHNU de Fann. Thèse de médecine 2013 N°182. Université Cheikh Anta Diop. Dakar Sénégal.
126. www.copdgene.org
127. Washko GR, Lunch DA , Matsuoka S, Ross JC, Matsuoka S, Diaz A ,et al. Identification of early interstitial lung disease in smokers from the COPD Gene Study . *Acad Radiol* 2010,177:48-53.
128. www.eclipse-copd.com
129. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO , Edwards LD , Lomas DA , et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
130. INPES – Les profils des fumeurs en France. Disponible sur:
<http://www.inpes-sante.fr/10000/themes/tabac/consomation/profils-fumeurs.asp>.
131. Hich A. Les médecins, les fumeurs et l'arrêt du tabagisme: efficacité d'une intervention médicale minimale. *Concours Méd* 2012,118(7) : 477-81.
132. G Stratelis, S Molstad, P Jakobson, O Zetstrom. The impact of repeated spirometry and smoking cessation advised on smokers with mild COPD. *Scand J Prim Health Care*.2016 Jan,24(3) :133-9.
133. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. Un document de consensus pour la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire: 2014 - une mise à jour du Conseil de transplantation pulmonaire de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire. *J Cœur Lung Transplant* 2015; 34 (1): 1-15.
134. Bischoff EW, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TR. auto Management et surveillance chez les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives chroniques, dans la pratique générale. *BMJ* 2012; 345: e7642.
135. Jha. P, Ramasudarahettige, Landsman. V, et al 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States- *N.Engl J Med* 2013, 368: 341-50.

136. Guide méthodologique: comment prévoir un programme de dépistage, guides pratiques: <http://www.anaes.fr>.
137. Gold pocket guide GOLd-pocket-may2512.pdf-avaible from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD-Pocket-may_2512.pdf
138. Perez. T, Garcia. G, Roch. N, Boutin. N, Chambellan. A, Chavat. A et al. SPLF- Recommandations pour la pratique Clinique. Prise en charge de la BPCO, mise à jour, 2012. Thème mise à jour: exploration fonctionelle respiratoire (texte court). *Rev mal Respir*, 2014 jan, 31 (1): 85-90.
139. Ferguson GT, office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the national Lung health education program *Chest* 2018, Apr1, 117(4): 1146.
140. Van Schayck CP, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka. S, Maron. J, Nanikov. D, Compression of existing symptom based questionnaires for identifying COPD in the general practice setting. *Respirology*. 2015 jun, 10(3): 323-33.
141. Sims EJ, Price. D. Spirometry: an essential tool for screening, case-finding, and diagnosis of COPD. *Prim Care Respir. JJ Gen PractAirw Group*. 2012 jun, 21(2): 128-30.
142. Frith. P, Coochett. A, Brilby. J, Marshall. D, Atteural. R, Ratnanesan. A, et al. Simplified COPD screening: validation of the Piko-6 in primary care. *Prim Care Respir. J*2016, 20(2): 190.
143. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. la compréhension du patient, la détection et l'expérience des exacerbations dans la BPCO: une étude d'observation, basée sur des entretiens. *Poitrine* 2016; 130 (1): 133-42.
144. Mazzone PJ. L'évaluation préopératoire du candidat de la résection du cancer du poumon. *Expert Rev Respir Me*2010; 4 (1): 97-113.
145. Degryse. J, Buffels. J, Van Djijk. Y, Decramer. L, Nemery. B, accuracy of office spirometry performed by trained primary care physicians, using the MIR spirometer hand-help spirometer, *respiration*, 2012, 83(6): 543-52.
146. Guerin. J-C, Roche. N, Vicout. E, Peperno. D, Granet. G, Jannin. M, et al. Sujets à risque de BPCO en médecine générale: comment favoriser la réalisation de spirométrie et la détection précoce de l'obstruction bronchique? *Rev md Respir* 2012, sep, 29(7): 889-97.
147. Roche. N, Zucick. M, Vergmenègre. A, Huchon. G, Neukinch. F. Données récentes sur la prévalence de la BPCO en France, *BEH thématique* 27-28 juillet 2017.
148. Halbert. RJ, Natali. JL, Gano. A, Bodangarav. E, Buist. As, Mannino. Dm. Global burden of COPD, systematic review and global analysis. *Eur Respir j* 2016, 28: 523-32.
149. Buist. As, Mc Burnie Ma, WolmerWm, Gillespie. S, Burney. P, Mannino. Dm, Menezes Am, Sullivan. Sd, Lee. Ta, Weiss. Kb, Jensen. Rl, Marks. Gb, Gulsvik. A, Nizanknow. Ska, Mogilnicka. E. International variation in the prevalence of COPD, (the bold study), a population based prevalence study. *Lancet* 2007, 370: 741-50.

150. Menezes. Am, Perez-Radilla. R, Jardim. Jr, Moijio. A, Lopez. Mx, Valdivia. G, Montes de Oca. M, Talamo. C, Hallal. Pc, Victoria. Cg, COPD in five Latino American cities (the platino study): aprevalence study, *Lancet* 2005, 366:1775-81.
151. Mannino. Dm, Gagnon. Rc, Petty. Tl, Lydell. E, obstructive lung disease and low lung fraction in adults in the United States: data from the national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2017, 160: 1683-9.
152. Zicliński. J, Bednarek. M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometry screening. *Chest* 2011, 119:731-6.
153. Mannino. Dm, Buist S. A global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends, *Lancet* 2007, 370: 765-73.
154. Detournay. B, Pribil. C, Housset. B, Huchon. G, Huas. D, et al. The SCOPE study: health care consumption related to patients with COPD in France-Value, *Health Affairs* 2014, 33:168-74.
155. Chapman. Kr, Soriano. Jb, Vermeire. Pa, Buist. As, Thu. Mg, et al. Epidemiology and costs of COPD, *Eur Respir J* 2016, 27:188-207.
156. Sin. Dd, Anthonisen. Nr, Soriano Jb, Agustí Ag. Mortality of COPD, role of comorbidities, *Eur Respir J* 2006, 28:1245-57.
157. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe : why a European white book on lung disease ?. *Eur Respir J* 2003 ; 22/ 869,
158. Jones PW, Nadeau G, Petit M, Adamek L. Caractéristiques d'une population de BPCO, son état de santé et les exacerbations. *Respir Med* 2014 Janvier; 108 (1): 129-35
159. Santé publique France. Surveillance épidémiologique de la BPCO et de l'insuffisance respiratoire chronique en France. Site de santé publique France. Mars 2017, <http://invssantepubliquefrance.fr>.
160. Insee. Causes de décès selon le sexe en 2014. Site de l'Insee. Janvier 2017. <http://www.insee.fr/statistiques/2385258#tableau-donnees>.
161. Globale initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2014. <http://www.goldcopd.com>.
162. NXA, association BPCO. BPCO et autonomie : Impact de la BPCO sur la qualité de vie au quotidien. Rapport d'étude. 2016.
163. Drees et santé publique France. L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. 2017.
164. Monneraud L et al. Expérience de la maladie chronique et vie professionnelle : Les ajustements Professionnelles des travailleurs atteints de BPCO. *Sciences sociales et santé*. J, 2016, vol 27, 1
165. Organisation mondiale de la santé. La BPCO. Site de l'OMS (en ligne): www.who.int/respiratory/copd/fr/.
166. Malinari N et al. Rising total costs and mortality rates associated with admissions to worse exacerbation respiratory research. 2016, vol 17, 149.
167. Soriano JB, et al. Global regional and national deaths, prevalence, disability for COPD and asthma 1990-2015, a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet respiratory medicine*, september 2017, vol 5, (9).

168. Chanez P, Magnussen H. L'éosinophilie sanguine un marqueur d'exacerbation de BPCO à l'arrêt de la corticothérapie inhalée ?. *Rev Mal Respir*, 2017, A175-A176.
169. Boucheny D. BPCO : la piste du dosage des éosinophiles avant d'interrompre la corticothérapie inhalée. www.frequencemedicale.com. Edition 2018.
170. Watz H, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe COPD after withdrawal of inhaled corticosteroids : a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*, 2016.
171. Gayan-Ramirez G., Janssens W., Decramer M. Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-030-A-12, 2012.
172. Raheison C, Biron E, Nocent-Ejaini C, Taillé C, Tillie-Leblond I, Prudhomme A. Existe-t-il des spécificités chez les femmes atteintes de BPCO?. *Rev Mal Respir* 2010;26,6:611-624.
173. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing COPD: a longitudinal population study. *Lancet* 2011,378(9795):991-6.
174. Launois-Rollinat S. Physiologie du système respiratoire. Chapitre 2 : Anatomie fonctionnelle de l'appareil respiratoire. (En ligne). umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideos/Grenoble_0708/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine/LAUNOIS_ROLLINAT_PO2/LAUNOIS_ROLLINAT_Sandrine_PO2.pdf.
175. Huchon G. Pneumologie pour le praticien. Ed. Masson Paris 2013 : p.1-8.
176. Carillo S. Histologie de l'appareil respiratoire. Voies aériennes profondes,(2014) (En ligne) Disponibles sur : http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_1/PC_EM2/mod-integres/MI2_cardio_pneumo/Ressources_locale/histo_resp_voiesprof_nov2014.pdf.
177. Manuelle C. Les 5 fonctions vitales du corps humain. Anatomie-physiopathologie. Editions Lamarre Wolters kluwer France, 2018, p.132-160.
178. Structure du poumon adulte. (En ligne). Disponible sur : www.embryology.ch/francais/rrespiratory/phasen07.html.
179. SPLF. Guide à l'usage du patient et de son entourage. Edition Bash, 2014.
180. Burgel P-R., Bourdin A., Pilette C. et al. Modifications structurales et inflammation dans la BPCO : importance des voies aériennes distales. *Revue Maladies Respiratoires* 2011 ; 28 : 749-760.
181. Rochat T. BPCO : une maladie associée à une inflammation systémique. *Revue des Maladies Respiratoires* 2012 ; 29 : 537-544.
182. Aubier M., Marthan R., Berger P. et al. BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'expert. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage. *Revue Maladies Respiratoires* 2010 ; 27 : 1254-1256.
183. Bonnaud G. Asthme et BPCO : différences physiopathologiques 2012. (En ligne). Disponible sur www.pneumocourlancy.fr/documents/presentation_asthme_BPCO.pdf.
184. La Fondation du souffle contre les maladies respiratoires. Définition et principaux types d'emphysème. (En ligne). Disponible : www.lesouffle.org/vos-

[poumons/lesmaladies/emphyseme_pulmonaire/les_principaux_types_demphyseme](#)

185. Aubert J-D., Egger B. Emphyseme pulmonaire : mecanismes et nouvelles perspectives therapeutiques. *Revue Medicale Suisse* 2015 ; 41.
186. Cuvelier A. Corticosteroïdes et inflammation des voies aeriennes au cours de la BPCO. *Revue Maladies Respiratoires* 2014 ; 21 : 7S28-7S33.
187. Feuillet S. De l'inflammation des petites voies aeriennes a la dyspnee d'effort dans la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Revue Maladies Respiratoires* 2008; 25 : 25-28.
188. Barnes P.J. avancée therapeutiques pouvant modifier l'evolution clinique de la BPCO. *Revue Maladies Respiratoires* 2008 ;25 :16-19
189. Giraud F., Roche N., Huchon G. Prise en charge et traitement a l'etat stable de la BPCO. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Pneumologie, 6-030-A-14, 2009
190. Escamilla R. Confirmation du diagnostic, evaluation de la severite, bilan des comorbidites. *Le concours medical mai* 2013 ; 135(5) : 361-364.
191. Le moniteur des pharmacies. La BPCO. Cahier II formation 2018 ; 2849, p.6-14.
192. Haute autorite de sante. Guide du parcours de soins dans la BPCO. 2018.
193. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2014 <http://www.goldcopd.org/>.
194. Chabot F. Quelles sont les definitions d'une exacerbation et d'une decompensation?. *Rev Mal Respir* (2017)34,327-330.
195. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition of COPD exacerbation. *Chest* 2010;117:398S-401S.
196. Simlowski T., Muir J-F., Derenne J-P. La BPCO. Formation. Edition John Libbey Eurotest 2014.
197. Weitzenblum E., Canuet E., Kessler R., Chaouat A. Exploration fonctionnelles respiratoires dans la BPCO. *Presse Medicale* (Elsevier Masson SAS) 2018 ; 38 : 421-431.
198. Roche N., Pr Cuvelier., Pr Diot. La BPCO. Juillet 2017. (en ligne). Disponible sur www.fascicules.fr/data/consulter/pneumologie-polycopie-pdf.
199. WHO meeting participants. Alpha antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 2017;75(5):397-415.
200. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. American Thoracic Society / European Respiratory Society Déclaration : concepts et progrès clés en matière de réadaptation pulmonaire. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;
201. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. la variabilité des symptômes chez les patients atteints de BPCO sévère - étude transversale européenne. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 264-72.
202. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. réactivité aiguë aux bronchodilatateurs du flux d'air dans cinq villes d'Amérique latine: l'étude de PLATINO. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 23 (1): 29-35.
203. Miravittles M, H Worth, Soler Cataluna JJ, et al. étude observationnelle pour caractériser les symptômes de la BPCO et leur relation avec les résultats rapportés par les patients: les résultats de l'étude ASSESS. *Respir Res* 2014; 15: 122.

204. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. La langue de l'essoufflement. Utilisation de descripteurs verbaux par les patients atteints d'une maladie cardio-pulmonaire. *Am Rev Respir Dis* 2011; 144 (4): 826-32.
205. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Les maladies respiratoires dans la région Asie-Pacifique: la toux comme un symptôme clé. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37 (2): 131-40.
206. Comité du Conseil de la recherche médicale sur l'étiologie de la bronchite chronique. Définition et classification de la bronchite chronique à des fins cliniques et épidémiologiques. Un rapport au Conseil de recherches médicales par leur Comité sur l'étiologie de la bronchite chronique. *Lancet* 1965; 1 (7389): 775-9.
207. Allinson JP, Hardy R, GC Donaldson, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. La présence d'hypersecretion dans la vie adulte en relation avec le développement de la maladie pulmonaire obstructive chronique. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (6): 662-72.
208. Soler N, Esperatti M, S Ewig, Huerta A, C Agusti, Torres R. l'utilisation d'antibiotiques guidée par la purulence chez des patients hospitalisés avec des exacerbations de la BPCO. *Eur Respir J* 2012; 40 (6): 1344-1353.
209. Brusse-Keizer MG, AJ Grotenhuis, Kerstjens HA, et al. Relation des expectorations à la charge bactérienne dans les exacerbations aiguës de la BPCO. *Respir Med* 2009; 103 (4): 601-6.
210. Stockley RA, O'Brien C, A Pye Hill SL. Relation des expectorations à la gestion externe des exacerbations aiguës de la MPOC. *Poitrine* 2010; 117 (6): 1638-1645.
211. Von Haehling S, Anker SD. Cachexie comme un besoin médical important non satisfait et sous-estimé: faits et nombres. *Journal de la cachexie, la sarcopénie et le muscle* 2010; 1 (1): 1-5.
212. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. La prévalence et les caractéristiques de l'épuisement nutritionnel chez les patients atteints de BPCO stable admissible pour la réadaptation pulmonaire. *Am Rev Respir Dis* 2013; 147 (5): 1151-6.
213. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Les changements dans la composition corporelle chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique: influencent-elles les résultats liés au patient? *Annales de la nutrition et du métabolisme* 2013; 63 (3): 239-47.
214. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. La composition corporelle et de mortalité dans la maladie pulmonaire obstructive chronique. *Am J Clin Nutr* 2015; 82 (1): 53-9.
215. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Les déterminants de la dépression dans la cohorte de la maladie pulmonaire obstructive chronique ECLIPSE. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (5): 604-11.
216. Holleman DR, Jr., Simel DL. L'examen clinique prédit-il une faible limitation d'air? *JAMA* 2015; 273(4): 313-9.

217. Kesten S, Chapman KR. les perceptions des médecins et la gestion de la MPOC. 2013 *poitrine*; 104 (1): 254-8.
218. Jackson H, Hubbard R. La détection de la maladie pulmonaire obstructive chronique en utilisant le débit de pointe: enquête transversale. *BMJ* 2013; 327 (7416): 653-4.
219. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Normalisation de la spirométrie. *Eur Respir J* 2015; 26 (2): 319-38.
220. Pellegrino R, G Viegi, Brusasco V, et al. stratégies pour l'interprétation de la fonction pulmonaire. *Eur Respir J* 2015; 26 (5): 948-68.
221. Van Dijk W, Tan W, Li P, et al. La pertinence clinique de rapport fixe vs limite inférieure de la normale de FEV1 / FVC en BPCO: les résultats rapportés par les patients de la cohorte CanCOLD. *Annales de médecine familiale* 2015; 13 (1): 41-8.
222. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. « GOLD ou limite inférieure de la définition normale? Une comparaison avec le diagnostic basé sur des experts de la maladie pulmonaire obstructive chronique dans une cohorte prospective d'étude ». *Respir Res* 2012; 13 (1): 13
223. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. Un essai randomisé comparant la chirurgie de réduction du volume pulmonaire avec un traitement médical pour l'emphysème sévère. *N Engl J Med* 2013; 348 (21): 2059-73.
224. Amalakanti S, Pentakota MR. Oxymétrie de pouls surestime la saturation en oxygène dans la BPCO. *Respir soins* 2016; 61 (4): 423-7.
225. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. la réactivité du bronchodilatateur comme une caractéristique phénotypique d'une maladie pulmonaire obstructive chronique établie. *Thorax* 2012; 67 (8): 701-8.
226. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. Quelle est la précision des oxymètres de pouls chez les patients souffrant d'exacerbations aiguës de la maladie obstructive chronique des voies respiratoires? *Respir Med* 2011; 95 (5): 336-40.
227. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Le dépistage de la maladie pulmonaire obstructive chronique: Etats-Unis des services préventifs Groupe de travail sur la recommandation Déclaration. *JAMA* 2016; 315 (13): 1372-7.
228. Qaseem A, V neige, Shekelle P, et al. Diagnostic et traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique stable: un guide de pratique clinique de l'American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 147 (9): 633-8.
229. Colline K, RS Goldstein, Guyatt GH, et al. La prévalence et le sous-diagnostic de la BPCO chez les patients à risque dans les soins primaires. *CMAJ* 2010; 182 (7): 673-8.
230. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Développement d'un outil de dépistage simple pour la MPOC dans les soins primaires en Amérique latine: L'étude PUMA. *Pneumologie* 2016; 21(7): 1227-1234.
231. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. cytométrie d'image ADN des crachats dans la prédiction du risque de cancer du poumon. *recherche sur la prévention du cancer (Philadelphie, PA)* 2011; 4 (4): 552-61.

232. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Le cancer du poumon chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. Développement et validation du score de dépistage du cancer du poumon BPCO. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191 (3): 285-91.
233. États-Unis des services préventifs du Groupe de travail, Siu AL, Bibbins-Domingo K, et al. Le dépistage de la MPOC: US services préventifs Groupe de travail sur la recommandation Déclaration. *JAMA* 2016; 315 (13): 1372-7.
234. WC Tan, Sin DD, Bourbeau J, et al. Caractéristiques de la MPOC chez les fumeurs et les non fumeurs dans la population générale: les résultats de l'étude CanCOLD. *Thorax* 2015; 70 (9): 822-9.
235. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifier les patients atteints de BPCO non diagnostiquée dans les soins primaires Settings: Insight from outils de dépistage et d'études épidémiologiques. *Obstr Pulm Dis chronique (Miami)* 2015;2(2): 103-21.
236. JA Dirven, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. La détection précoce de la BPCO en médecine générale: la mise en œuvre, la charge de travail et le statut socio-économique. Une étude d'observation des méthodes mixtes. *Soins Prim Respir J* 2013; 22 (3): 338-43.
237. Duong M, S Islam, Rangarajan S, et al. différences globales dans la fonction pulmonaire par région (PURE): une étude internationale prospective communautaire. *The Lancet médecine respiratoire* 2013; 1 (8): 599-609.
238. Durham MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. la distance et test de marche de six minutes dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive de l'Initiative mondiale pour les maladies chroniques Obstructif Lung Disease Group 2011. *Annales de l'American Thoracic Society* 2015; 12 (3): 349-56.
239. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, BR Celli. Le 6-min distance de marche: le changement au fil du temps et de la valeur en tant que prédicteur de la survie dans la BPCO sévère. *Eur Respir J* 2004; 23 (1): 28-33.
240. CM Parker, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Les changements physiologiques lors de la récupération des symptômes des exacerbations modérées de la MPOC. *Eur Respir J* 2015; 26 (3): 420-8.
241. Barbera JA, J Roca, Ferrer A, et al. Les mécanismes de dégradation de l'échange de gaz pendant les exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire obstructive chronique. *Eur Respir J* 2017; 10 (6): 1285-1291.
242. PW Jones. L'état de santé et la spirale du déclin. *BPCO* 2018; 6 (1): 59-63.
243. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD classification de gravité de la maladie en 2011 COPD Gene: une étude de cohorte prospective. *The Lancet médecine respiratoire* 2013; 1 (1): 43-50.
244. Fletcher CM, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977 ;1 :1645-8.
245. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, SO Pugsley, Chambers LW. Une mesure de la qualité de vie 246. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. Une mesure auto-complète de l'état de santé de la limitation du débit d'air chronique.

- Questionnaire respiratoire du Saint-George. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (6):1321-7.
246. Guide pratique de la prise en charge de la BPCO. Guide SAPP 2012.
247. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Développement et première validation de la MPOC Test d'évaluation. *Eur Respir J* 2009; 34 (3): 648-54.
248. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Caractérisation de l'hétérogénéité de la BPCO dans la cohorte ECLIPSE. *respir Res* 2010; 11: 122.
249. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. La MPOC et l'état de santé spécifique à la maladie dans une population active. *Respir Res* 2013; 14: 61.
250. Miravittles M, J Soriano, Garcia-Rio F, et al. La prévalence de la BPCO en Espagne: l'impact de la BPCO non diagnostiquée de la qualité de la vie et les activités de la vie quotidienne. *Thorax* 2009; 64: 863-8.
251. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Création de scénarios de l'impact de la MPOC et leurs relations-BPCO évaluation des scores de test (CAT). *BMC Med Pulm* 2011; 11: 42.
252. Jones PW, Adamek L, G Nadeau, Banik N. La comparaison des scores de l'état de santé avec les grades mMRC BPCO: implications pour la classification GOLD 2011. *Eur Respir J* 2013; 42 (3): 647-54.
253. Hurst JR, Wedzicha JA. Qu'est-ce que (et ce n'est pas) une exacerbation de la BPCO: pensées de la nouvelle GOLD guidelines. *Thorax* 2017; 62 (3): 198-9.
254. Burge S, Wedzicha JA. exacerbations de la MPOC: définitions et classifications. *Eur Respir J Suppl* 2013; 41:46s-53s.
255. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effet du tiotropium chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique modérée : une analyse de sous-groupe prédéterminé d'un essai contrôlé randomisé. *Lancet* 2009; 374 (9696): 1171-8.
256. Hurst JR, Vestbø J, Anzueto A, et al. La sensibilité à l'exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique. *N Engl J Med* 2010; 363 (12): 1128-38.
257. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. exacerbations de la MPOC: Hospitalisation et facteurs de risque et les résultats de la cohorte ECLIPSE. *Poitrine* 2015; 147 (4): 999-1007.
258. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. prévision de la mortalité dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive comparant le GOLD 2007 et 2011 systèmes de mise en scène: une analyse groupée des données individuelles des patients. *The Lancet médecine respiratoire* 2015; 3 (6): 443-50.
259. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez P Roman, Salcedo E, M Navarro, R. Ochando exacerbations aiguës graves et mortalité chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. *Thorax* 2015;60(11): 925-31.
260. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. L'amélioration de la classification GOLD 2013, la capacité à prédire le déclin de la fonction pulmonaire, les exacerbations et la mortalité: une analyse post-hoc de l'étude UPLIFT 4 ans. *BMC Med Pulm* 2014; 14: 163.

261. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. les taux de déclin de la fonction pulmonaire selon le groupe GOLD chez les patients atteints de BPCO. *Int J Chron entrave à Pulmon Dis* 2015; 10: 1819-1827.
262. Weitzenblum E., Canuet E., Kessler R., Chaouat A. Exploration fonctionnelles respiratoires dans la BPCO. *Presse Médicale (Elsevier Masson SAS)* 2017 ; 38 : 421-431.
263. Julia B., Escamilla R. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la BPCO. *Journal Pharmacie Clinique* 2012 ; 31(1) : 51-60.
264. Muir J-F., Veale D., Couillard A. Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique. *Revue Pneumologie Clinique* 2011 ; 67 : 143-153.
265. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. La mortalité globale et régionale de 235 causes de décès pour les 20 groupes d'âge en 1990 et 2010: une analyse systématique de la charge mondiale de la maladie d'étude 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2095-128.
266. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Trajectoires menant à la bronchopneumopathie chronique obstructive . *N Engl J Med* 2015; 373 (2): 111-22.
267. Fondation américaine : American Thoracic Society . Le fardeau mondial de la maladie pulmonaire. 2016; 315 (13): 1372-7.
268. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, auto TH. La charge clinique et économique de la maladie pulmonaire obstructive chronique aux Etats-Unis. *ClinicoEconomics et recherche sur les résultats: Ceor* 2013; 5: 235-45.
269. GBD, Collaborateurs H, Murray CJ, et al. Mondial, régional et national années de vie -adjusted d'invalidité (AVCI) pour 306 maladies et pour 188 pays, 1990-2013: La quantification de la transition épidémiologique. *Lancet* 2015; 386 (10009): 2145-91.
270. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Le vieillissement accéléré du poumon dans la BPCO: nouveaux concepts. *Thorax* 2015;70(5): 482-9.
271. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuer à affronter la MPOC et la charge de morbidité en 2012-2013. *Int J Chron entrave à Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.
272. Foreman MG, Zhang L, J Murphy, et al. maladie chronique pulmonaire obstructive apparition précoce est associée au sexe féminin, les facteurs maternels, et de la race afro-américaine dans l'étude COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (4): 414-20.
273. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Différences entre les sexes dans un modèle de souris maladie pulmonaire chronique obstructive. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (8): 825-34.
274. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. prématurité et les fonctions respiratoires. *Eur J Pediatr* 2013; 152 (1): 55-8.
275. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association de poids à la naissance avec la fonction pulmonaire chez l'adulte: résultats de l'étude britannique de coeur et la santé des femmes et une méta-analyse. *Thorax* 2015; 60 (10): 851-8.

276. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, DM Mannino, Soriano JB. L'histoire naturelle de l'obstruction du débit d'air chronique revisité: une analyse de la cohorte de Framingham. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (1): 3-10.
277. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacah Z. tabagisme Waterpipe. *Tuberculek Toraks* 2016; 64 (1): 94-6.
278. WC Tan, Lo C, Jong A, et al. La marijuana et la maladie pulmonaire obstructive chronique: une population étude -Basé. *CMAJ* 2009; 180 (8): 814-20.
279. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK et al. L'exposition passive de tabagisme et le risque de la BPCO chez les adultes en Chine: Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 751-7.
280. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Le tabagisme maternel pendant la grossesse. Les effets sur la fonction pulmonaire au cours des 18 premiers mois de la vie. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 152: 977-83.
281. Zhou Y, Y Zou, Li X, et al. La fonction pulmonaire et l'incidence de la maladie pulmonaire obstructive chronique après les combustibles de cuisson améliorés et la ventilation de la cuisine: une étude de cohorte prospective de 9 ans. *PLoS Med* 2014; 11 (3): e1001621.
282. Assad NA, Balmes J, Mehta S, U Cheema, Sood A. Maladie pulmonaire obstructive chronique secondaire à la pollution de l'air de la maison. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36 (3): 408-21.
283. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. Une déclaration de politique publique officielle AmericainThoracic Society : nouveaux facteurs de risque et la charge mondiale de la maladie pulmonaire obstructive chronique. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (5): 693-718.
284. Gauderman WJ, Avol E, F Gilliland et al. L'effet de la pollution atmosphérique sur le développement pulmonaire de 10 à 18 ans. *N Engl J Med* 2014; 351 (11): 1057-67.
285. Gauderman WJ, Urman R, Avol E, et al. Association de qualité de l'air améliorée avec le développement du poumon de l'enfant. *N Engl J Med* 2015; 372 (10): 905-13.
286. Gershon AS, Warner L, P Cascagnette, Victor JC, à T. risque à vie de BPCO: une étude de population longitudinale. *Lancet* 2011; 378 (9795): 991-6.
287. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. L'asthme en tant que facteur de risque de BPCO dans une étude longitudinale. *Chest* 2014; 126 (1): 59-65.
288. Vonk JM, Jongepier H, CI Panhuysen, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Les facteurs de risque associés à la présence d'une limitation du débit d'air irréversible et réduit le coefficient de transfert chez les patients souffrant d'asthme après 26 ans de suivi. *Thorax* 2013; 58 (4): 322-7.
289. Lange P, Parner J, J Vestbø, Schnohr P, Jensen G. Une étude de suivi de 15 ans de la fonction ventilatoire chez les adultes souffrant d'asthme. *N Engl J Med* 2015; 339 (17): 1194-200.
290. Allinson JP, Hardy R, GC Donaldson, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. La présence d'expectoration chronique en relation avec le développement de la maladie pulmonaire obstructive chronique. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193 (6): 662-72.

291. Drummond MB, Kirk GD. maladies pulmonaires obstructives associées au VIH: perspectives et implications pour le clinicien. *The Lancet médecine respiratoire* 2014; 2 (7): 583-92.
292. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, marque GB. La tuberculose et les maladies respiratoires chroniques: une revue systématique. *Revue internationale des maladies infectieuses: IJID: publication officielle de la Société internationale des maladies infectieuses* 2015; 32: 138-46.
293. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Les modèles de croissance et de déclin de la fonction respiratoire chez l'enfant asthmatique. *N Engl J Med* 2016; 374 (19): 1842-52.
294. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculose, dilatation des bronches et obstruction chronique. *Respirology* 2010; 15 (4): 623-8.
295. Initiative mondiale pour l'asthme. 2015 L'asthme, la MPOC et l'asthme : l'Overlap (ACO). 2015 (12 Août 2016 accédé 2016).
296. Putman RK, Hatabu H, T Araki, et al. Association entre atteinte interstitielle pulmonaire et toutes causes confondues de mortalité. *JAMA* 2016; 315 (7): 672-81.
297. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. l'obstruction des petites voies aériennes et l'emphysème dans la maladie pulmonaire obstructive chronique. *N Engl J Med* 2011; 365 (17): 1567-75.
298. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Des anomalies dans la maladie pulmonaire obstructive chronique. Implications pour la dyspnée et l'intolérance à l'exercice. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191 (12): 1384-94. 299.
299. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. Le lit vasculaire dans la BPCO: l'hypertension artérielle pulmonaire et altérations vasculaires pulmonaires. *Eur Respir Rev* 2014; 23 (133): 350-5.
300. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. élargissement artérielle pulmonaire et exacerbations aiguës de BPCO. *N Engl J Med* 2012; 367 (10): 913-21.
301. Miller J., Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidité, l'inflammation systémique et les résultats dans le ECLIPSE cohorte. *Respir Med* 2013; 107 (9): 1376-84.
302. Le tabac et dépendance. Une pratique clinique pour le traitement et guideline pour usage du tabac et de la dépendance: un rapport du service de santé publique des États-Unis. *JAMA* 2017; 283 (24): 3244-54.
303. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Mares AT Marron, Schilman A, Perez-Padilla R, Masera O. intervention de la biomasse au Mexique rural: impact sur la santé respiratoire des femmes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (7): 649-56.
304. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long bêta2-agonistes dans la maladie pulmonaire obstructive chronique . base de données Cochrane des revues systématiques 2016; 3 (3): CD001104.
305. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, et al. Prevalence of COPD in five colombian cities situated at low ,medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008 ;133 :343-49.

306. Lam KB, Jiang CQ, Jordan RE, Miller MR, Zhang WS, Cheng KK, et al. Smoking and airflow obstruction : a cross – sectional analysis of Guangzhou Biobank cohort study. *Chest* 2010 ;137 :593-600.
307. Han MK, Kim MG, Mardon R, Renner P, Sullivan S, Diette GB, Martinez FJ. Spirometry utilization for COPD. How do we measure up?. *Chest* 2007;132:403-9.
308. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser K, Vanfleteren L, Gnaniuc L et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015;148(4):971-85.
309. Rabe KF. Treating COPD-The TORCH trial, p values, and the dodo. *N Engl J Med* 2007;356:851-4.

Annexe1 :

Fiche standardisée : BPCO

Numéro matricule

IDENTIFICATION

Nom : Prénom : 1- Sexe-M1 – Fo

2-Date de naissance : 3- Date du recueil :

Lieu de naissance :

Adresse :

Daira : Commune : Code

4-Lieu de résidence : Urbain-1 Rural-0

5-Situation familiale -Marié(e)1 -Célibataire 2 -Divorcé(e)3

6-Nombre d'enfants : Nombre

7-Profession : -Sans1 -Artisan/ouvrier2 -Fonctionnaire3
 -Commerçant4 -Cadre supérieur5 -Profession libérale6

8-Couverture sociale : Oui(1) Non(0)

9-Niveau socio-économique : élevé-1 moyen-2 bas-3

10-Date d'entrée : 11-Date de sortie :

Facteurs de risque

12-Tabagisme:

12-1 Tabagisme actif : Oui(1) Non(0)

12-2-Nombre de P/A

12-3-Ancien fumeur: Oui(1) Non(0)

12-4-Arrêt depuis (année) :

12-5-Tabagisme Passif: Oui(1) Non(0)

12-6-Lieu :

13-Toxicomanie :

13-1-Toxicomanie: Oui(1) Non(0)

13-2-Type :

14-Pollution domestique: -Fumée de cuisine(1) -Chauffage(2) -Utilisation de Charbon(3)

15-Pollution professionnelle:

-Mines(1)

-Fonderie(2)

-Sidérurgie(3)

-Textile (coton)(4)

-Milieu céréalier(5)

-production laitière(6)

-Travail de bois(7)

-Soudage(8)

-Cimenterie(9) -Usinage des

métaux(10)

16-Les infections :

16-1 -Infections non spécifiques :-Nombre d'exacerbations dans l'année écoulée :

-Nombre d'hospitalisations dans l'année écoulée :

16-2-Antécédents de Tuberculose pulmonaire : Oui(1) Non (0)

16-3 -Infection VIH : Oui(1) Non (0)

17-Facteurs génétiques : Cas similaires familiaux : Oui(1) Non (0)

18-HRB et Asthme : Oui(1) Non (0)

19-Bronchite chronique : Oui(1) Non (0)

ANTECEDENTS

20-Médicaux :

20-1-Cardiaques :

20-1-1HTA: Oui(1)Non(0) 20-1-2Coronaropathie : Oui(1)

Non(0)

20-1-3Tachyarythmies:Oui(1) Non(0) 20-1-4 IVG : Oui(1) Non(0)

20-2Endocriniens :

21-2-1Diabète: Oui(1) Non(0) 21-2-2Syndrome

métabolique Oui(1)Non(0)

20-3Gastro-entérologiques :

20-3-1Ulcère gastrique:Oui(1) Non(0) 20-3-2RGO : Oui(1) Non(0)

20-4Terrain atopique :

20-4-1 Rhinite : Oui(1) Non(0) 20-4-2Eczéma :Oui(1) Non(0)

20-4-3Conjonctivite : Oui(1) Non(0) 20-4-4Asthme : :Oui(1) Non(0)

20-5Maladie hépatique: Oui(1) Non(0) 20-6-Maladie rénale : Oui(1)

Non(0)

20-7-Maladie psychiatrique:Oui(1)Non(0) 20-8- BPCO connue : Oui(1)
Non(0)

20-9- Autres : Oui(1)Non(0) Préciser :

21-Antécédents chirurgicaux : Oui(1)Non(0) Préciser :

Histoire de la maladie

22-Date de consultation

23-Date d'apparition des signes

24- Délai S₁C₁ : 24-1 jours 1 à x
 24-2mois 1 à x
 24-3années 1 à x

25-1^{ère} consultation : 25-1 - Généraliste(1)
 25-2-Pneumologue(2)
 25-3 -Urgence(3)
 25-4-Autres(4)

26-Motif de consultation : 26-1-Toux : Oui(1)Non(0)
 26-2-Expectoration: Oui(1) Non(0)
 26-3-Dlrt Oui(1)Non(0)
 26-4-Hémoptysie: Oui (1)Non(0)
 26-5 Cyanose: Oui(1)Non(0)
 26-6- Dyspnée: Oui(1)Non(0)

26-6-1 Stades de dyspnée (échelle mMRC):-Score 0 -Score 1 -Score2

-Score3 -Score4

26-7-Plus de 3 symptômes : Oui(1)Non(0)

26-8-Exacerbation : Oui(1)Non(0)

27-Ancienneté des symptômes :27-1-De 0à10 ans Oui(1) Non(0)

27-2-De 10 à 20 ans Oui(1) Non(0)

27-3-De 20 à 30ans Oui(1) Non(0)

28-DGC en ambulatoire : 28-1-Spirom ètrie : Oui(1) Non(0)

28-2-Oxymétrie : Oui(1) Non(0)

28-3-RXThorax : Oui(1) Non(0)

28-4-TDM thoracique : Oui(1) Non(0)

29-TRT en ambulatoire :29-1-SABA : Oui(1)Non(0)

29-2- Bronchodilatateurs per os Oui(1)Non(0)

29-3-SABA +Bronchodilatateurs peros :Oui(1)Non(0)

29-4-LABA Oui(1)Non(0)

29-5-LAMA Oui(1)Non(0)

29-6-LAMA+LABA Oui(1)Non(0)

29-7-CSI Oui(1)Non(0)

29-8-LABA+CSI Oui(1)Non(0)

29-9-CTCsystémiques Oui(1)Non(0)

29-10-Antibiotiques Oui(1)Non(0)

29-11-OLD Oui(1)Non(0)

29-12-Vaccination antigrippale Oui(1) Non(0)

29-13-Vaccination antipneumococcique Oui(1) Non(0)

29-14-Sevrage tabagique Oui(1) Non(0)

PEC hospitalière :

30-Signes Généraux

30-1-IMC: Maigre(1) Normal(2)
Surpoids(3) Obésité(4)

30-2-AEG: Oui(1)Non(0) 30-3-Fièvre : Oui(1) Non(0)
30-4FC: 30-5FR: 30-6TA: / 30-7T°:

31-Signes fonctionnels :

31-1-Dyspnée : Oui(1) Non(0) 31-2-Toux: Oui(1) Non(0)
31-3- Expectoration: Oui(1) Non(0) 31-4-Hémoptysie Oui(1)
Non(0)
31-5-Douleur thoracique Oui(1) Non(0)

32-Inspection :

32-1-Respiration à lèvres pincées: Oui(1)Non(0)
32-2-Thorax en tonneau: Oui(1)Non(0) 32-3- Signe de Hoover: Oui(1)
Non(0)
32-4-Signe de Campbell: Oui(1)Non(0) 32-5-Hippocratisme
digital: Oui(1)Non(0)
32-6-TDJ: Oui(1) Non(0) 32-7-Harzer: Oui(1) Non(0)
32-8- Œdèmes des membres inférieurs Oui(1)Non(0)

33-Auscultation :

33-1-Normale: Oui(1) Non(0) 33-2-Râles sibilants: Oui(1) Non(0)
33-3-Râles ronflants: Oui(1)Non(0) 33-4-Râles crépitants: Oui(1)Non(0)

34-Signes cliniques de comorbidités :

34-1-Dépression: Oui(1) Non(0)

34-2-Troubles du sommeil: Oui(1) Non(0)

34-3-Signes paranéoplasiques : Oui(1) Non(0)

34-4-Ostéoporose: Oui(1) Non(0)

Radiographie thoracique

35-Aspect

35-1-Normal: Oui(1) Non(0)

35-2-Sd de distension: Oui(1) Non(0)

35-3-Sd de destruction parenchymateuse: Oui(1) Non(0)

35-4-Autres: Oui(1) Non(0) Préciser:

TDM thoracique

36-Type d'emphysème :

36-1-Sommets: Oui(1)Non(0)

36-2-Bases: Oui(1)Non(0)

36-3-Diffus: Oui(1) Non(0)

36-4-Lésions associée: Oui(1)Non(0) Préciser:

Exploration fonctionnelle respiratoire

- 37-VEMS: -VEMS $\geq 80\%$ (1) - $50\% \leq \text{VEMS} \leq 80\%$
 (2) - $30\% \leq \text{VEMS} \leq 50\%$ (3) - VEMS $< 30\%$ (4)
- 38-Test de réversibilité: Gain Oui(1) Non(0) Préciser:
- 39-VR -Normal (1) -Augmenté(2) -Non fait(3)
- 40-Gazométrie: -PaO₂ mm Hg -PaCo₂
 mmHg
 -PH -HCO₃
 mmHg
- 41-Oxymétrie: -SaO₂ %
- 42-TM6 : Distance parcourue :
 42-1-<150m : Oui(1) Non(0)
 42-2-150 à 249 m: :Oui(1) Non(0)
 42-3-250 à 349m : Oui(1) Non(0)
 42-4->350m : Oui(1) Non(0)

Exploration cardio-vasculaire

43-ECG

- 43-1-Normal: Oui(1) Non(0)
 43-2-Signes d'HAD Oui(1) Non(0)
 43-3-Signes d'HVD Oui(1) Non(0)
 43-4-Trouble du rythme Oui(1) Non(0)

44-Echo-cœur

- 44-1-Normale: Oui(1) Non(0)
 44-2-HAD: Oui(1) Non(0)
 44-3-HVD: Oui(1) Non(0)
 44-4-HVG: Oui(1) Non(0)

45-PAP

- 45-1-Normale: Oui(1) Non(0)
 45-2-Augmentée: Oui(1) Non(0)
 Préciser:

Bilan biologique

46-NFS :

46-1-GB:

46-2-Hb:

46-3-Plaquettes:

46-4-Hématocrite:

46-5Eosinophilie <300cellOui(1)Non(0) 46-

6Eosinophilie>=300cellOui(1)Non(0)

47-Bilan métabolique :

47-1Glycémie à jeun:

47-2Cholestérol

47-3Triglycérides

47-4Calcémie :

47-5Albuminémie :

48-Bilan inflammatoire :

48-1CRP :

48-2VS :

48-3Fibrinogène :

49-Bilan hépatique :

49-1-TGO:

49-2-TGP :

49-3-LDH:

49-4-TP :

50-Bilan rénal :

50-1-Urée:

50-2- Créatinine:

50-3-Natrémie :

50-4-Kaliémie :

51-Autres :

Préciser :

Causes d'hospitalisation :

Il s'agit d'un malade BPCO admis pour :

52- Une Exacerbation : Oui(1) Non(0)

Si Oui, causée par :

52-1-Une origine infectieuse: -virale(1) -bactérienne(2)-Viro-bactérienne(3)

52-2-Insuffisance et arrêt du traitement de fond: Oui(1) Non(0)

52-3-Une prise médicamenteuse: Oui(1) Non(0)

52-4-DDB associée: Oui(1) Non(0)

52-5-RGO associé: Oui(1) Non(0)

52-6-Cause inconnue de l'exacerbation: Oui(1) Non(0)

52-7-Autre motif:

53-Pneumopathie aigue communautaire : Oui(1) Non(0)

53-1-Lésions associées : Oui(1) Non(0) Préciser :

54-Anthraxose bronchique : Oui(1) Non(0)

55-Cancer bronchique : Oui(1) Non(0)

Si Oui :55-1Adénocarcinome: Oui(1) Non(0)

55-2Carcinome épidermoïde: Oui(1) Non(0)

55-3Carcinome à petites cellules Oui(1) Non(0)

55-4Carcinome à grandes cellules Oui(1) Non(0)

55-5Autre : Oui(1) Non(0) Préciser :

56-Overlap syndrome : Oui(1) Non(0)

57-PNO : Oui(1) Non(0)

57-1-Lésions associées : Oui(1) Non(0) Préciser :

58-ACO : Oui(1) Non(0)

59-Autres causes :

59-1-Accidents thrombo-emboliques : Oui(1) Non(0)

59-2-Pleurésies : Oui(1) Non(0) Préciser :
59-3-KHP : Oui(1) Non(0)
59-4-Aspergillomes : Oui(1) Non(0)
59-5-Poumon cardiaque : Oui(1) Non(0)

Evolution et classification et PEC

60-Evolution :

60-1-IRC : Oui(1) Non(0)
60-2-Décès: Oui(1) Non(0)

61-Classification :

61-1-CAT:

61-1-1-Score<10 : Oui(1) Non(0)
61-1-2-Score>=10 : Oui(1) Non(0)

61-2-Evaluation ABCD

61-2-1-Groupe A: Oui(1) Non(0)
61-2-2-Groupe B : Oui(1) Non(0)
61-2-3-Groupe C: Oui(1) Non(0)
61-2-3-Groupe D: Oui(1) Non(0)

62-Durée d'hospitalisation: (en jours) :

62-1- <10: Oui(1) Non(0)
62-2-10 à 20: Oui(1) Non(0)
62-3-20 à 40: Oui(1) Non(0)
62-4-40 à 60: Oui(1) Non(0)
62-5->60: Oui(1) Non(0)

63-Stratégie thérapeutique :

63-1-TRT pharmacologique adapté: Oui(1) Non(0)
63-2-Vaccination antigrippale: Oui(1) Non(0)
63-3-Vaccination anti pneumococcique:Oui(1) Non(0)

63-4-Sevrage tabagique :	Oui(1) Non(0)	<input type="checkbox"/>
63-5-OLD :	Oui(1) Non(0)	<input type="checkbox"/>
63-6-VNI :	Oui(1) Non(0)	<input type="checkbox"/>
63-7-CPAP :	Oui(1) Non(0)	<input type="checkbox"/>
63-8-Réhabilitation respiratoire :	Oui(1) Non(0)	<input type="checkbox"/>
63-9-Chirurgie interventionnelle :	Oui(1) Non(0)	<input type="checkbox"/>

NB : Nous insistons sur la confidentialité des données et des résultats.

Annexe 2 : Test de dépendance à la nicotine de Fagerström (8)

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

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

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

Score de 5 à 6 : le sujet est moyennement dépendant

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

Score de 7 à 10 : le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (traitement nicotinique, varenicline=Champix®, bupropion=Zyban®). Ce traitement doit être utilisé à dose suffisante et adaptée. En cas de difficulté, orienter le patient vers une consultation spécialisée

ANNEXE 3 : Législation Algérienne en matière de lutte antitabac Textes réglementaires

SECTEUR DE LA SANTE

1. Loi 85-05 du 17 février 1985 relative à la promotion et à la protection de la santé : titre I chapitre IV pages 126 art 63-64-65-66.
2. Décret présidentiel N° 06-120 du 12 mars 2006 portant ratification de la Convention-Cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, adoptée à Genève le 21 mai 2003 (JO N° 17 du 19 mars 2006, P 3-16).
3. Décret exécutif N° 01-285 du 24 septembre 2001 fixant les lieux publics où l'usage du tabac est interdit et les modalités d'application de ce décret (JO N° 55 du 26 septembre 2001, P15-16).
4. Décret exécutif N° 02- 247 du 23 juillet 2002 fixant les modalités de fonctionnement du compte d'affectation spéciale N° 302-096 intitulé «Fonds pour les urgences et les activités de soins médicaux » (JO N° 51 du 24 juillet 2002, P. 07)
5. Arrêté N° 24 MSP/MIN du 15 juillet 1999 portant création du comité médial national de lutte antitabac.
6. Arrête N° 803 MSPRH/MIN du 13 février 2007, portant création, organisation et fonctionnement du Comité Médical de Lutte Antitabac.
7. Circulaire ministérielle N° 020 MSPRH/MIN du 23 mai 2007 relative à la mise en application du décret exécutif N° 01-285 du 24 septembre 2001 fixant les lieux publics où l'usage du tabac est interdit et les modalités d'application de cette interdiction.
8. Instruction N° 001 MSP/MIN du 10 mars 2002 portant sur la mise en œuvre du décret exécutif N° 01-285 du 24 septembre 2001 fixant les lieux publics où l'usage du tabac est interdit et les modalités d'application de ce décret.
9. Instruction interministérielle N°02 du 28 août 2002 relative aux campagnes de communication sociale et d'éducation sanitaire en milieu scolaire.
10. Instruction interministérielle N° 02 du 19 septembre 2002 relative à la lutte contre le tabagisme en milieu scolaire.

11. Instruction N° 1035 DP/MSPRH du 02 juin 2007 relative à la mise en application du décret exécutif N° 01-285 du 24 septembre 2001, fixant les lieux publics où l'usage du tabac est interdit et modalités d'application de cette interdiction et conformément à la circulaire ministérielle du 020 du 23 mai 2007.
12. Décision ministérielle N° 2389 du 08 décembre 2007, fixant la liste nominative du Comité National de Lutte contre le Tabac.
13. Décision ministérielle n° 95 du 19 mai 2013. Fixant le comité des experts chargé de la lutte antitabac
14. ;Décision ministérielle n° 95 du 14 juillet 2014. Fixant le comité national de prévention et de sensibilisation sur le tabagisme

SECTEUR DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

1. Arrêté du 15 septembre 2002 fixant les modalités spécifiques d'application du secteur de la jeunesse et des sports des dispositions du décret exécutif N° 01-285 du 24 septembre 2001 fixant les lieux publics où l'usage du tabac est interdit et les modalités d'application de cette interdiction (JO N°01 du 5 janvier 2003, P 21-22).

SECTEUR DE LA COMMUNICATION ET DE LA CULTURE

Arrêté du 6 avril 2003 mettant des emplacements à la disposition des fumeurs dans certains lieux du secteur de la communication et de la culture où l'usage du tabac est interdit (JO N°35 du 25 mai 2003, P 14).

SECTEUR DES FINANCES

1. Décret exécutif N° 01-396 du 9 décembre 2001 portant réglementation des activités de fabrication et de distribution de tabacs (JO N°75 du 9 décembre 2001, P 15).
2. Décret exécutif N° 01-397 du 9 décembre 2001 fixant les conditions d'importation des tabacs manufacturés par les personnes morales justifiant d'un agrément en qualité de fabricant de tabacs (JO N° 75 du 9 décembre 2001, P 9).

ANNEXE 4 : Journal officiel (lutte contre le tabagisme)

16 Dhou El Kaâda 1439 29 juillet 2018	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46	7
<p>Art. 36. — Les programmes de prévention en santé s'appuient sur des réseaux de surveillance et d'alerte pour les maladies transmissibles et non transmissibles pour permettre une détection précoce et une riposte rapide et sur des registres de surveillance pour les maladies non transmissibles.</p>	<p>Art. 44. — Le médecin du service chargé du contrôle sanitaire aux frontières est la seule autorité compétente au niveau d'un point d'entrée.</p>	
<p>Les conditions de mise en œuvre des dispositions du présent article sont fixées par voie réglementaire.</p>	<p>Il doit être assermenté, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.</p>	
<p>Art. 37. — La liste des maladies transmissibles dont le dépistage est anonyme et gratuit, notamment les maladies sexuellement transmissibles, est fixée par voie réglementaire.</p>	<p>Section 3</p>	
<p>Section 1</p>	<p><i>Prévention et lutte contre les maladies non transmissibles</i></p>	
<p><i>Prévention et lutte contre les maladies transmissibles</i></p>	<p>Art. 45. — L'Etat met en place des plans nationaux intégrés multisectoriels de lutte contre les facteurs de risque, de dépistage et de prise en charge des maladies non transmissibles.</p>	
<p>Art. 38. — Les personnes atteintes de maladies transmissibles et les personnes en contact avec celles-ci, susceptibles de constituer une source de contamination, sont astreintes aux mesures de prévention et de lutte appropriées.</p>	<p>La liste des maladies non transmissibles susceptibles de donner lieu à un dépistage gratuit, est fixée par le ministre chargé de la santé.</p>	
<p>La liste des maladies transmissibles soumises à déclaration obligatoire, est fixée par voie réglementaire.</p>	<p>Art. 46. — L'Etat et les collectivités locales appuient les activités d'éducation sanitaire, d'éducation physique et sportive et encouragent les personnes à lutter contre les comportements à risque et à prévenir les maladies non transmissibles.</p>	
<p>Art. 39. — Tout praticien médical est tenu de déclarer, sans délais, aux services sanitaires concernés, tout cas suspect ou confirmé d'une maladie figurant sur la liste des maladies à déclaration obligatoire prévue à l'article 38 ci-dessus, sous peine de sanctions prévues par la loi.</p>	<p>Art. 47. — Il est institué pour certaines maladies non transmissibles, dans le respect du secret médical, un registre destiné à la collecte, à la conservation et à l'interprétation des données relatives aux malades atteints de ces maladies.</p>	
<p>Art. 40. — Les services de santé habilités sont tenus d'assurer les vaccinations obligatoires, à titre gratuit, aux populations concernées.</p>	<p>La liste de ces maladies est fixée par le ministre chargé de la santé.</p>	
<p>Les modalités d'application du présent article, notamment le calendrier des vaccinations obligatoires, sont fixées par voie réglementaire.</p>	<p>Art. 48. — Il est créé auprès du ministre chargé de la santé, un comité national multisectoriel de prévention et de lutte contre les maladies non transmissibles.</p>	
<p>Art. 41. — En cas de risque de situation épidémique et/ou de protection de personnes à risque, les autorités sanitaires organisent des campagnes de vaccination et prennent toute mesure appropriée en faveur des populations ou des personnes concernées.</p>	<p>Les missions, l'organisation et le fonctionnement du comité, sont fixés par voie réglementaire.</p>	
<p>Section 2</p>	<p>Section 4</p>	
<p><i>Prévention et lutte contre les maladies à propagation internationale</i></p>	<p><i>Lutte contre les facteurs de risque et promotion des modes de vie saine</i></p>	
<p>Art. 42. — La prévention et la lutte contre les maladies à propagation internationale sont soumises aux dispositions du règlement sanitaire international de l'organisation mondiale de la santé.</p>	<p>Sous-section 1</p>	
<p>Art. 43. — L'Etat instaure les mesures sanitaires sectorielles et intersectorielles visant à prévenir et à protéger la population des maladies à propagation internationale.</p>	<p><i>Lutte contre le tabagisme</i></p>	
<p>Le service de contrôle sanitaire aux frontières est un service médical qui exerce son action au moyen de postes sanitaires implantés au sein des points d'entrée frontaliers.</p>	<p>Art. 49. — La lutte contre le tabagisme vise à protéger et à préserver la santé de la population.</p>	
<p>Les missions, l'organisation et le fonctionnement du service sanitaire aux frontières, sont fixés par voie réglementaire.</p>	<p>Art. 50. — Les services de santé, en collaboration avec les secteurs concernés, élaborent et mettent en place les programmes de prévention et de lutte contre le tabagisme.</p>	
	<p>Art. 51. — Toute forme de promotion, de parrainage et de publicité en faveur des produits du tabac, est interdite.</p>	
	<p>Art. 52. — La commercialisation des produits du tabac est subordonnée à l'apposition, sur la partie la plus visible de l'emballage et en grands caractères, d'un avertissement général portant la mention suivante : « La consommation du tabac est nocive pour la santé ».</p>	

8	JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 46	16 Dhou El Kaâda 1439 29 juillet 2018
<p>Pour les paquets de cigarettes, outre l'avertissement général, un avertissement spécifique, des dessins ou des pictogrammes émanant de l'autorité sanitaire, doivent figurer sur l'autre grande face du paquet.</p> <p>Art. 53. — Outre les mises en garde sanitaires prévues à l'article 52 ci-dessus, toutes les formes de conditionnement et d'étiquetage des produits du tabac, doivent porter des indications sur les principaux constituants toxiques et leurs émissions.</p> <p>Les indications prévues à l'alinéa ci-dessus, sont fixées par voie réglementaire.</p> <p>Art. 54. — Sont considérés comme produits du tabac, les produits destinés à être fumés, y compris la cigarette électronique, prisés, chiqués, mâchés ou sucés dès lors qu'ils sont, même partiellement, constitués de tabac.</p> <p>Art. 55. — Les fabricants et importateurs de produits du tabac sont tenus de communiquer toutes les informations relatives à la composition et aux émissions des produits du tabac aux autorités compétentes en la matière lesquelles doivent opérer les vérifications nécessaires, conformément aux critères et normes établis.</p> <p>Art. 56. — Il est interdit de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif ou accueillant du public.</p> <p>Les modalités d'application du présent article, sont fixées par voie réglementaire.</p> <p>Art. 57. — La vente de tabac ou produits du tabac aux mineurs est interdite.</p> <p>Art. 58. — Dans la lutte contre le tabagisme, les structures sanitaires assurent la sensibilisation, l'aide au sevrage et le traitement.</p>	<p>Art. 63. — L'Etat met en place et encourage la création des structures de désintoxication, de réhabilitation et de réinsertion sociale, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.</p> <p style="text-align: center;">Sous-section 3 <i>Promotion de l'alimentation saine</i></p> <p>Art. 64. — L'Etat promeut des modes de consommation favorisant une alimentation saine et équilibrée au sein de la population.</p> <p>Art. 65. — L'Etat veille à la mise en place et au respect des normes en matière d'alimentation, à travers des programmes d'éducation, d'information, de sensibilisation et de communication.</p> <p>Art. 66. — L'Etat prend les mesures nécessaires, à tous les niveaux, permettant la prévention de l'obésité au sein de la population, notamment chez l'enfant.</p> <p style="text-align: center;">Sous-section 4 <i>Promotion de la pratique de l'éducation physique et sportive</i></p> <p>Art. 67. — L'Etat promeut, à l'aide de programmes adaptés, la pratique individuelle et collective de l'éducation physique et sportive et des sports qui constituent un des facteurs déterminants de protection et d'amélioration de la santé de la personne et de la population.</p> <p>Art. 68. — Les programmes des activités prévues à l'article 67 ci-dessus, sont adaptés à l'âge, au sexe, à l'état de santé et aux conditions de vie et de travail de la population.</p>	
<p style="text-align: center;">Sous-section 2 <i>Alcoolisme et toxicomanie</i></p> <p>Art. 59. — L'Etat initie et soutient les programmes et les actions de prévention contre l'alcoolisme, la toxicomanie et autres toxicodépendances.</p> <p>Il définit les tâches et compétences des établissements et structures de santé qui réalisent ces programmes et actions.</p> <p>Il assure l'information, l'éducation sanitaire et la communication par tout moyen approprié.</p> <p>Art. 60. — La promotion, le parrainage et la publicité concernant les boissons alcoolisées et toute autre substance identifiée et classée nuisible à la santé, est interdite.</p> <p>Art. 61. — La vente de boissons alcoolisées aux mineurs, est interdite.</p> <p>Art. 62. — L'Etat développe les services appropriés pour prévenir les conduites addictives et la lutte contre les drogues et toxicomanies, conformément à la législation et à la réglementation en vigueur.</p> <p>La liste des produits addictifs et prohibés, est fixée par voie réglementaire.</p>	<p style="text-align: center;">Chapitre 3 Programmes spécifiques de santé</p> <p style="text-align: center;">Section 1 <i>Protection de la santé de la mère et de l'enfant</i></p> <p>Art. 69. — La protection de la santé de la mère et de l'enfant est assurée par l'ensemble des mesures médicales, psychologiques, sociales, éducatives et administratives ayant pour but, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> — de protéger la santé de la mère, avant, pendant et après la grossesse ; — d'assurer les conditions de santé et de développement de l'enfant. <p>Art. 70. — Les programmes de lutte contre la mortalité maternelle et infantile, constituent une priorité de santé publique. Ils sont mis en œuvre par les structures et les établissements de santé.</p> <p>Art. 71. — La planification familiale constitue une priorité de santé publique. Elle participe à la préservation de la santé de la mère et de l'enfant.</p> <p>Elle est élaborée et mise en œuvre par les structures et établissements de santé à travers l'ensemble des mesures et dispositifs sanitaires, sociaux, éducatifs, de communication et de sensibilisation.</p>	

Résumé:

La BPCO est une maladie fréquente, qu'il est possible de prévenir et guérir. Elle constitue une préoccupation de santé à l'échelle mondiale.

La BPCO n'est pas un nom familier pour la plupart des algériens, ceux qui la connaissent de nom l'assimilent le plus souvent à une simple conséquence du tabac, qui est le principal, mais pas l'unique facteur de risque de la maladie.

Notre étude portant sur 349 cas de BPCO admis dans le service de pneumologie du CHU de Sétif, essaie de mettre le point sur les différentes modalités de la prise en charge de ces patients d'abord en ambulatoire, objectivant un énorme retard diagnostique puisque moins du tiers (28.6%) d'entre eux a été diagnostiqué, avec des écarts importants dans leur prise en charge thérapeutique, puisque les critères qui guident les recommandations thérapeutiques de la BPCO ne sont pas correctement établis et suivis par les médecins référents en ambulatoire.

Ces patients sont hospitalisés dans notre service à des stades tardifs et compliqués, conduisant à des durées d'hospitalisation souvent prolongées, avec un retentissement professionnel et social, et un cout élevé pour notre système de santé.

Modifier l'histoire naturelle de la BPCO nécessite avant tout le diagnostic de la maladie, ainsi sa détection précoce apparait un élément crucial, il devient alors possible de fixer les objectifs et les critères d'évaluation de la prise en charge et de choisir les traitements les plus adaptés à chaque individu selon ses caractéristiques.

La détection et la prise en charge précoce de la BPCO, constituent aujourd'hui plus que jamais, le pilier de toute approche préventive, afin de faire face à ce fléau méconnu responsable d'une épidémie silencieuse.

Summary:

COPD is a common disease that can be prevented and cured. It is a health concern worldwide.

COPD is not a household name for most Algerians, those who know the name equate usually a simple consequence of tobacco, which is the main but not the only disease risk factor.

Our study of 349 cases of COPD admitted to the pulmonology department of the University Hospital of Setif, try to put the item on the different modalities of the management of these first outpatients, objectifying a huge delay in diagnosis because of less than third (28.6%) of them were diagnosed with major differences in their therapeutic management as the criteria that guide the treatment guidelines for COPD are not properly established and followed by the referring physicians in ambulatory.

These patients are hospitalized in our service at late stages and complicated, often leading to prolonged hospital stays, with a professional and social impact, and a high cost to our health system.

Alter the natural history of COPD requires above all the diagnosis of disease and early detection appears crucial, it becomes possible to set the objectives and evaluation criteria for the management and choose treatments most suitable for each individual depending on its characteristics.

The detection and early treatment of COPD, are now more than ever, the backbone of any preventive approach to deal with this scourge misunderstood responsible for a silent epidemic.

ملخص:

مرض الانسداد الرئوي المزمن هو مرض شائع يمكن اللوقاية منه وعلاجه، إنه مصدر قلق صحي في جميع انحاء العالم.

مرض الانسداد الرئوي المزمن ليس إسما مألوفاً بالنسبة لمعظم الجزائريين، منهم من يفهمه نتيجة بسبب للتبغ، الذي هو العامل الرئيسي ولكن ليس العامل الوحيد لخطر الإصابة بالمرض.

في دراستنا التي أجريت على 349 حالة من مرض الانسداد الرئوي المزمن، التي تم قبولها في قسم أمراض الرئة في مستشفى سطيف الجامعي، نحاول فهم الطرق المتبعة لتشخيص هؤلاء المرضى من طرف الأطباء الغير استشفائيين، مما أدى إلى اكتشاف تأخير كبير في التشخيص إذ أقل من الثلث منهم 28.6% فقط تم تشخيصهم، مع اختلافات كبيرة في الطرق العلاجية المتبعة لأن المبادئ التوجيهية لعلاج مرضى الانسداد الرئوي المزمن لا يتم احترامها من قبل هؤلاء الأطباء.

يتم إدخال هؤلاء المرضى إلى مصلحتنا في مراحل متأخرة ومعقدة، وغالبا ما يؤدي ذلك إلى الإقامة في المستشفى لفترات طويلة، مع تأثير مهني واجتماعي، وتكلفة عالية لنظامنا الصحي.

تحسين مستقبل مرضى الانسداد الرئوي المزمن يتطلب قبل كل شيء تشخيص المرض، فالإكتشاف المبكر له يبدو حاسما، إذ يصبح من الممكن وضع الأهداف والمعايير العلاجية الأنسب لكل فرد اعتمادا على خصائصه.

يعد الكشف عن مرض الانسداد الرئوي المزمن وعلاجه المبكر، الآن أكثر من أي وقت مضى، العمود الفقري لأي نهج وقائي.

Résumé:

La BPCO est une maladie fréquente, qu'il est possible de prévenir et guérir. Elle constitue une préoccupation de santé à l'échelle mondiale.

La BPCO n'est pas un nom familier pour la plupart des algériens, ceux qui la connaissent de nom l'assimilent le plus souvent à une simple conséquence du tabac, qui est le principal, mais pas l'unique facteur de risque de la maladie.

Notre étude portant sur 349 cas de BPCO admis dans le service de pneumologie du CHU de Sétif, essaie de mettre le point sur les différentes modalités de la prise en charge de ces patients d'abord en ambulatoire, objectivant un énorme retard diagnostique puisque moins du tiers (28.6%) d'entre eux a été diagnostiqué, avec des écarts importants dans leur prise en charge thérapeutique, puisque les critères qui guident les recommandations thérapeutiques de la BPCO ne sont pas correctement établis et suivis par les médecins référents en ambulatoire.

Ces patients sont hospitalisés dans notre service à des stades tardifs et compliqués, conduisant à des durées d'hospitalisation souvent prolongées, avec un retentissement professionnel et social, et un cout élevé pour notre système de santé.

Modifier l'histoire naturelle de la BPCO nécessite avant tout le diagnostic de la maladie, ainsi sa détection précoce apparait un élément crucial, il devient alors possible de fixer les objectifs et les critères d'évaluation de la prise en charge et de choisir les traitements les plus adaptés à chaque individu selon ses caractéristiques.

La détection et la prise en charge précoce de la BPCO, constituent aujourd'hui plus que jamais, le pilier de toute approche préventive, afin de faire face à ce fléau méconnu responsable d'une épidémie silencieuse.

Summary:

COPD is a common disease that can be prevented and cured. It is a health concern worldwide. COPD is not a household name for most Algerians, those who know the name equate usually a simple consequence of tobacco, which is the main but not the only disease risk factor.

Our study of 349 cases of COPD admitted to the pulmonology department of the University Hospital of Setif, try to put the item on the different modalities of the management of these first outpatients, objectifying a huge delay in diagnosis because of less than third (28.6%) of them were diagnosed with major differences in their therapeutic management as the criteria that guide the treatment guidelines for COPD are not properly established and followed by the referring physicians in ambulatory.

These patients are hospitalized in our service at late stages and complicated, often leading to prolonged hospital stays, with a professional and social impact, and a high cost to our health system.

Alter the natural history of COPD requires above all the diagnosis of disease and early detection appears crucial, it becomes possible to set the objectives and evaluation criteria for the management and choose treatments most suitable for each individual depending on its characteristics.

The detection and early treatment of COPD, are now more than ever, the backbone of any preventive approach to deal with this scourge misunderstood responsible for a silent epidemic.

Directeur de these:

Professeur ABELHAK. MOUMENI
Service pneumo-physiologie CH de Sétif. Algérie

Adresse de l'auteur:

Service pneumo-physiologie CHU de Sétif. Algérie.