

Bronchopneumopathie chronique obstructive

G. Jébrak

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) change : elle est de plus en plus fréquente, et source d'une morbidité et d'une mortalité en hausse. Le tabac reste de loin le facteur de risque le plus important, responsable de plus de 80 % des cas. Le diagnostic de BPCO repose toujours sur les épreuves fonctionnelles respiratoires, et le fameux volume expiré maximal à la première seconde (VEMS), paramètre historique, reste incontournable. Son déclin est accéléré au cours de la BPCO, et il est toujours impossible de le normaliser, une fois qu'il est altéré. Mais il n'est pas le seul facteur pronostique à prendre en compte. La BPCO est une pathologie complexe au cours de laquelle l'inflammation à point de départ bronchopulmonaire et d'autres phénomènes génèrent des lésions extraréspiratoires, notamment cardiovasculaires et ostéomusculaires. Les exacerbations dont la fréquence augmente avec l'évolution de la BPCO sont des facteurs de mortalité et de dégradation de la qualité de vie. Nos traitements sont capables d'en prévenir la survenue. Ces traitements ne sont pas seulement médicamenteux : le sevrage tabagique est indispensable, la réhabilitation améliore la qualité de vie et les capacités d'effort, l'oxygénothérapie et la chirurgie ont des indications précises, et certaines thérapies instrumentales sont en cours d'évaluation. Il est temps de dépister à large échelle la BPCO pour en limiter l'impact malgré une épidémiologie inquiétante.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; Exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive ; Dyspnée ; Tabac ; Insuffisance respiratoire

Plan

■ Introduction - Définition	1
■ Épidémiologie	2
Morbidity, mortalité, retentissement socioéconomique	2
Facteurs de risque	2
■ Physiopathologie	2
■ Diagnostic	3
Diagnostic positif	3
Pronostic	5
Diagnostics différentiels	7
■ Traitement	8
Arrêt de l'exposition aux toxiques	8
Vaccinations	8
Oxygénothérapie de longue durée	8
Médicaments	8
Autres traitements	9
Traitement des exacerbations de BPCO	10
■ Dépistage	10
■ Conclusion	11

■ Introduction - Définition

La définition de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) retenue par le « Global initiative for Obstructive Lung Disease » (GOLD) est la suivante : « La BPCO est une maladie respiratoire chronique que l'on peut traiter et prévenir, associée à des effets extraréspiratoires qui contribuent à sa sévérité chez certains patients. Au plan pulmonaire, elle est caractérisée par une limitation incomplètement réversible des débits dans les voies aériennes. Cette diminution de débit est habituellement progressive, et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons exposés à des gaz et des particules toxiques » [1].

L'aspect le plus marquant de cette définition est l'accent mis sur l'importance des traitements et de la prévention ; malgré l'irréversibilité de l'obstruction bronchique. Or, si l'obstruction n'est pas totalement réversible - y compris sous l'effet des traitements - et qu'il existe un lien entre son degré, donc la sévérité de la BPCO, d'une part et la mortalité d'autre part, d'autres facteurs peuvent être corrigés, même s'ils ont été moins souvent étudiés. Ainsi, la survie n'est que rarement l'objectif principal des études sur le traitement de cette maladie, car ce paramètre nécessite des cohortes importantes de patients et des années de recul. Il existe d'autres facteurs importants : la qualité de vie, les possibilités d'effort, la survenue des exacerbations...

L'évaluation de la sévérité de la BPCO requiert la mesure du débit maximal expiré lors de la première seconde d'une expiration forcée (VEMS). Ce paramètre n'est pas le seul critère de

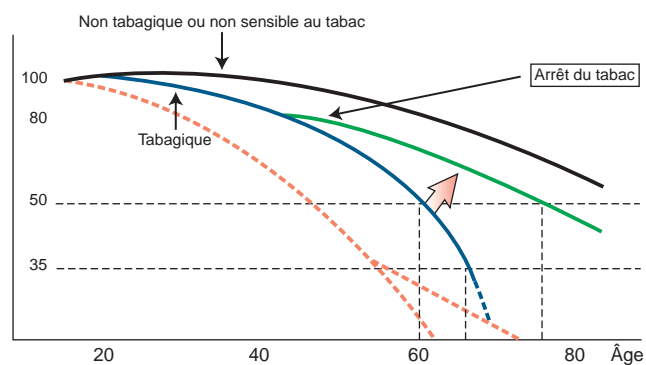


Figure 1. Évolution du volume expiré maximal à la première seconde (VEMS) en fonction du temps, en fonction du tabagisme [2].

Tableau 1.

Classification de la BPCO en stades de sévérité [1].

Stades de BPCO	Signes cliniques	Rapport VEMS/CV	VEMS (% de la norme)	Remarques
I : peu sévère	Toux et expectoration	< 70 %	≥ 80 %	
II : modéré	plus	< 70 %	50 à 80 %	
III : sévère	de 3 mois consécutifs pendant 2 ans consécutifs	< 70 %	30 à 50 %	Stade III si PaO ₂ < 60 mmHg, ou signe clinique d'HTAP
IV : très sévère	Signes inconstants	< 70 %	< 30 %	

VEMS : volume expiré maximal à la première seconde ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

sévérité de la BPCO, mais il reste « incontournable » aussi bien pour la définition que pour l'évaluation de la gravité de la BPCO. Les classiques courbes de Fletcher [2] montrent le lien qui existe entre le déclin du VEMS et le risque de handicap ou de décès (Fig. 1). D'autres paramètres pris en compte dans la classification GOLD sont des critères de sévérité : présence d'une hypoxémie et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (Tableau 1). La forme clinique limitée à une toux chronique productive plus de 3 mois consécutifs pendant plus de 2 années de suite, anciennement dénommée bronchite chronique simple ou stade 0 de la classification de GOLD, a été retirée de cette classification. En effet, son évolution vers un syndrome obstructif est inconstante.

■ Épidémiologie

Morbidité, mortalité, retentissement socioéconomique

Les données épidémiologiques de la BPCO sont floues compte tenu de l'évolution des définitions, des populations ciblées par les études, et du manque de mesure systématique de la fonction respiratoire. L'évolution de cette épidémiologie est inquiétante : parmi les pathologies fréquentes, la BPCO est la seule dont l'accroissement sera aussi important à l'horizon 2020, prenant la troisième place en termes de mortalité [3]. En termes de perte d'activité, mesurée par la somme des années de vie perdues et celles avec handicap majeur, la BPCO qui était au 12^e rang mondial des pathologies handicapantes en 1990 sera la 5^e en 2020.

Dans les pays occidentaux, la BPCO touche entre 4 et 10 % de la population adulte, ce qui représente plus de 3 millions de Français.

L'analyse des certificats de décès en France métropolitaine de 1979 à 2003 montre que la mortalité liée à la BPCO a augmenté

en 20 ans de plus de 20 % chez les hommes et de 78 % chez les femmes. Depuis l'an 2000, la prévalence masculine est stable, mais elle continue à croître de 1,4 % chaque année chez les femmes. Chez les plus de 45 ans, 3 % des certificats de décès comportent la mention BPCO, soit plus de 15 000 décès par an ; dans la moitié des cas, la BPCO apparaît comme la cause principale [4].

La BPCO est la première source de dépenses pour les pathologies respiratoires, avec un coût annuel de plus de 4000 euros par patient, soit environ 3,5 milliards en tout.

Facteurs de risque

Tabac

Les données épidémiologiques et nos connaissances physiopathologiques ne laissent aucun doute sur le rôle prépondérant du tabac dans la survenue de la BPCO. Il existe une relation entre l'importance de l'exposition au tabac - en particulier sa durée - et le risque de développer une BPCO. Chez les fumeurs, le déclin annuel du VEMS est en moyenne de 60 ml, soit plus du double de celui observé dans la population générale. À l'inverse, le sevrage tabagique s'accompagne d'une réduction du déclin du VEMS chez les fumeurs (Fig. 1).

Le rôle du tabagisme passif a été démontré plus récemment : une exposition importante à la fumée de cigarette au domicile ou au travail est associée à un risque accru de BPCO respectivement de 68 et 60 % [5], par rapport aux sujets non exposés.

Facteurs professionnels

On estime qu'environ 15 % des BPCO sont liées à une exposition professionnelle, et il existe une synergie de toxicité entre le tabagisme et cette exposition : dans une étude rétrospective le risque relatif de développer une BPCO est augmenté de 1,2 fois en cas d'exposition professionnelle à des polluants inhalés chez les non fumeurs, et est multiplié par 6,2 en cas de tabagisme et d'exposition professionnelle associée.

Plusieurs types de poussières sont responsables : minérales (en particulier le charbon), organiques (dont le coton), métalliques (fer). Certaines expositions sont reconnues au titre de pathologies professionnelles (fer, cadmium, charbon, coton, bois, isocyanates).

Autres facteurs

Bien que l'impact du tabagisme soit bien démontré, seuls 15 à 30 % des fumeurs développent une BPCO, et environ 20 % des BPCO sont observées chez des non fumeurs. D'autres facteurs de risque existent :

- le seul facteur génétique actuellement clairement identifié est le déficit en α -1-antitrypsine responsable d'emphysème panlobulaire se développant en quelques décennies. Mais plusieurs centaines de gènes sont candidats à une sensibilisation des bronchopathes à la cigarette ;
- des données épidémiologiques confirment le rôle de polluants atmosphériques (ozone, certaines particules de poids moléculaire spécifique) ;
- des études ont également montré que certaines expositions domestiques (combustion de biomasse) étaient responsables de BPCO, bien que moins sévères et moins évolutives que celles liées au tabac.

Beaucoup de fumeurs estiment que la pollution est responsable de leur maladie, mais leur tabagisme actif reste de loin le facteur majeur.

■ Physiopathologie

Les études anatomiques ont montré que l'obstruction bronchique - source d'augmentation des résistances à l'écoulement gazeux - est liée à de multiples phénomènes : infiltration des petites voies aériennes par des cellules inflammatoires avec fibrose et prolifération des cellules musculaires lisses, emphysème par destruction parenchymateuse avec élargissement des

espaces aériens distaux, perte des attaches alvéolaires et diminution de l'élasticité pulmonaire, déformations des voies aériennes, rôle discuté du mucus dans l'obstruction des voies aériennes plus proximales, etc.

Les liens entre ces anomalies et le leader incontesté des toxiques responsables - le tabac - se précisent. Les constituants de la fumée de cigarette entraînent :

- un déséquilibre de la balance protéases/antiprotéases (excès en métalloprotéinase, élastase, cathepsine...), favorisant la survenue de l'emphysème et la distension pulmonaire. Cette distension est :
 - mesurable sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) par pléthysmographie ou dilution à l'hélium, voire par imagerie thoracique,
 - expliquée par un double mécanisme : statique par destruction parenchymateuse et élargissement des espaces aériens ; dynamique, les poumons ne se vident pas totalement en fin d'expiration du fait du collapsus prématuré des petites voies aériennes, ce qui entraîne un piégeage gazeux,
 - néfaste pour la mécanique respiratoire, mettant notamment le diaphragme dans une position aplatie qui nuit à son efficacité inspiratoire. La distension est l'un des paramètres les mieux corrélés avec la dyspnée, et les traitements qui la diminuent limitent la gêne respiratoire ;
- l'initiation de phénomènes inflammatoires :
 - au niveau respiratoire, l'inflammation se traduit par la présence dans la muqueuse bronchique de lymphocytes CD8+ , de neutrophiles et de macrophages dont le recrutement est favorisé par des infections répétées, notamment virales, ou la formation d'autoantigènes induite par le tabac. Celui-ci est aussi capable d'activer l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR), facteur de croissance qui stimule la prolifération des cellules à mucus et leur activité, et d'autres facteurs qui participent au remodelage et à la fibrose des voies respiratoires distales,
 - l'inflammation a des conséquences plus générales : augmentation du risque d'athérome, diminution de la masse musculaire, retentissement sur le système nerveux central et le squelette, dénutrition. Ces conséquences sont des facteurs de mauvais pronostic [6, 7] ;
- une inhibition de facteurs régulant l'inflammation : le tabac inhibe l'efficacité de l'histone désacétylase complexe nécessaire à l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes.

Les anomalies anatomiques respiratoires entraînent l'apparition de zones où ventilation et perfusion ne sont pas concordantes. Ces anomalies sont source d'un effet shunt associant initialement hypoxémie et hypocapnie. L'augmentation de l'espace mort diminue la ventilation alvéolaire, participant ainsi à l'apparition de l'hypercapnie dans les formes sévères de BPCO.

L'une des complications de la BPCO est l'HTAP, responsable d'insuffisance cardiaque droite. Les mécanismes qui président à la survenue de cette HTAP sont mieux connus : outre la « classique » vasoconstriction hypoxique, il existe une inflammation et une infiltration vasculaire par des lymphocytes CD8+ et des macrophages qui participent au remodelage vasculaire. Certains facteurs endothéliaux (monoxyde d'azote diminué, facteurs de croissance et endothéline 1 augmentés) favorisent l'hyperplasie des fibres musculaires lisses et la fibrose des vaisseaux pulmonaires. La destruction emphysémateuse du lit vasculaire pulmonaire participe également à l'HTAP.

■ Diagnostic

Le diagnostic de BPCO est souvent tardif, car les signes cliniques sont banalisés et considérés comme une réaction « normale » au tabagisme. Seule une minorité de fumeurs développe une BPCO, et une prise en charge rapide de cette maladie est garante de l'efficacité des traitements. Il est donc important de réaliser un dépistage chez les patients à risque. Ce dépistage passe obligatoirement par la recherche d'une obstruction bronchique, et souligne le rôle du médecin référent pour une prise en charge précoce.

Diagnostic positif

Clinique

Signes fonctionnels

Ils sont classiques mais inconstants.

La toux productive à prédominance matinale est caractérisée par sa chronicité (plus de 3 mois consécutifs pendant 2 ans d'affilée). Sa présence est considérée comme un facteur de sensibilité particulière au tabac, mais l'évolution vers une obstruction bronchique est inconstante.

La dyspnée apparaît tardivement et correspond à une BPCO évoluée, habituellement de stade III ou IV (VEMS inférieur à 50 %). Elle est d'abord perceptible à l'effort, et modifie insidieusement le comportement des patients qui limitent leur activité et s'isolent. L'activité des patients ayant une BPCO évoluée est considérablement réduite : comparativement à des personnes du même âge, leur activité physique est en moyenne réduite de moitié, et ceci participe à la spirale du désentraînement. La dyspnée est mal corrélée avec le degré d'obstruction et les perturbations des gaz du sang, mais elle est associée significativement avec l'importance de la distension thoracique.

D'autres signes cliniques sont trompeurs : une altération de l'état général chez un patient à risque doit faire évoquer, entre autres, une BPCO. L'interrogatoire doit rechercher s'il existe des troubles du sommeil pouvant entrer dans le cadre d'un syndrome d'apnées du sommeil (l'association avec un trouble ventilatoire obstructif définit l'*overlap syndrome*).

L'hémoptysie est un signe inhabituel au cours de la BPCO. Elle justifie systématiquement une enquête étiologique complète, essentiellement à la recherche d'un cancer bronchique, qui survient sur des patients exposés aux mêmes facteurs de risque. Les hémoptysies peuvent être associées à une autre cause d'obstruction bronchique (bronchiectasie), ou être dues à une complication infectieuse particulière. Elle impose la tomodensitométrie thoracique et la fibroscopie bronchique.

Signes physiques

Ils sont souvent négligés car peu spécifiques, et c'est habituellement à un stade tardif de la BPCO qu'ils sont francs.

En cas d'emphysème diffus, il existe dès l'inspection une distension thoracique responsable d'une horizontalisation des côtes, et du diaphragme ce qui modifie la géométrie de ses insertions costales. Cette position mécaniquement défavorable entraîne une diminution paradoxale du diamètre de la cage thoracique à l'inspiration caractéristique du signe de Hoover. L'élévation du sternum entraîne un raccourcissement de la partie visible de la trachée (signe de Campbell). La respiration à lèvres pincées en ralentissant l'expiration limite le collapsus des voies aériennes qui aggrave le piégeage expiratoire, source de distension dynamique.

D'autres symptômes témoignent de la gravité de la BPCO et de son retentissement : utilisation des muscles respiratoires accessoires, cyanose, signe d'insuffisance cardiaque droite favorisée par une HTAP et parfois associée à une rétention hydrosodée. L'hippocratisme digital ne fait pas partie des signes de la BPCO. Sa présence évoque d'autres diagnostics : dilatation des bronches, fibrose, cirrhose, et surtout cancer bronchique fréquent chez ces patients à risque.

L'auscultation est souvent pauvre : pas de foyer sauf complication, mais un murmure vésiculaire difficilement audible, des râles bronchiques parfois sifflants. La durée de l'expiration est prolongée.

L'indice de masse corporelle (poids/taille²) fait partie des éléments nécessaires au calcul de l'indice BODE (cf. infra) [8]. La maigreur est un élément de mauvais pronostic [9].

Examens complémentaires

Si l'examen clinique est nécessaire à évoquer le diagnostic, les examens complémentaires sont indispensables pour rechercher le syndrome obstructif d'une part, et pour le rattacher à la BPCO d'autre part. Les **Tableaux 2 et 3** résumant respectivement les explorations recommandées et la cadence de surveillance.

Tableau 2.

Examens complémentaires en cas de BPCO symptomatiques.

Systématiques	
Mesure des débits respiratoires par courbe débit-volume	
Test de réversibilité si TVO	
Mesure des volumes respiratoires	
Radiographie de thorax F + P	
À faire si VEMS < 50 %, ou en cas de discordance entre dyspnée et EFR ou hématoxémie, surtout si comorbidité cardiovasculaire	
NFS : suspicion d'anémie ou de polyglobulie	
DLCO : suspicion d'emphysème	
SpO ₂ nocturne : interrogatoire évocateur de syndrome d'apnée du sommeil	
ECG	

TVO : trouble ventilatoire obstructif ; NFS : numération formule sanguine ; DLCO : diffusion de l'oxyde de carbone ; ECG : électrocardiogramme ; F : face ; P : profil.

Tableau 3.

Surveillance des BPCO selon leur sévérité.

Sévérité	Stade I	Autres stades sans OLD	Avec OLD
EFR	Tous les 1 à 2 ans		Annuelles
Radiographie de thorax	Tous les 1 à 2 ans		Annuelle
Gaz du sang		Annuels	Tous les 3 à 6 mois

OLD : oxygénothérapie de longue durée ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires.

Épreuves fonctionnelles respiratoires, gaz du sang artériels

Les EFR sont incontournables. Outre leur rôle diagnostique, la mise en évidence d'une anomalie chiffrée permet de sensibiliser les patients à leur pathologie, d'en assurer le suivi objectif, et de guider le traitement.

La courbe débit-volume, qui mesure les volumes mobilisables, suffit à diagnostiquer un trouble ventilatoire obstructif quand le rapport VEMS/CV est inférieur à 70 %. Lors de cette mesure, la capacité vitale – qui représente la totalité du volume expirable à partir d'une inspiration complète – est une capacité vitale forcée (CVF), obtenue lors d'un effort expiratoire maximal et rapide. Comparativement à la CV lente (CVL) mesurée lors d'une expiration complète, calme et lente, la CVF est souvent plus faible du fait d'un collapsus des voies aériennes lors de l'expiration forcée. Ainsi, le rapport VEMS/CVL est souvent inférieur au rapport VEMS/CVF, ce qui diminue le pouvoir de dépistage de cette dernière mesure. S'il existe un syndrome obstructif il faut :

- en évaluer la sévérité grâce au VEMS (Tableau 1). On distingue quatre classes de gravité croissante : les stades I (VEMS normal, mais rapport VEMS/CV diminué) représentent 40 à 50 % des BPCO, les stades II (VEMS entre 50 et 80 % de la théorique) environ 40 %, et les stades plus sévères (VEMS inférieur à 50 %) 10 à 20 % de cette population [4] ;
- rechercher une réversibilité par l'inhalation d'un bronchodilatateur d'action rapide (habituellement un β_2 -agoniste) dont l'existence oriente vers un asthme. La réversibilité du syndrome obstructif peut être incomplète, mais est considérée comme significative quand le VEMS après bronchodilatateur augmente d'au moins 200 ml et de 12 % de la valeur théorique.

La mesure des volumes pulmonaires statiques est nécessaire en cas de dyspnée, dans les formes graves, et a fortiori si l'on évoque un traitement chirurgical. Dans la BPCO, le *trapping* respiratoire se concrétise par une augmentation importante du volume résiduel, non mobilisable, surtout aux dépens de la CV. Ainsi, la capacité pulmonaire totale (CPT) – somme des volumes respiratoires mobilisables (CVL) et du volume résiduel (VR) – et le rapport VR/CPT sont anormalement élevés. La mesure de ces

volumes peut être obtenue par la technique de dilution à l'hélium avec un risque de sous-estimation en cas de BPCO ou avec plus de précision par la pléthysmographie.

Au cabinet médical, la simple mesure du débit de pointe, intéressante pour le suivi de certains patients, n'est ni assez sensible ni assez spécifique pour déceler précocement la BPCO quand les débits sur les grosses voies aériennes sont encore conservés.

Un appareillage électronique simple et peu encombrant, le Piko-6[®] ou le Néo-6[®], mesure lors d'une expiration forcée et prolongée le rapport entre le VEMS (expiré au cours de la première seconde) et le volume maximal expiré au bout de 6 secondes (VEM6).

Une expiration aussi prolongée équivaut le plus souvent à la mobilisation de tout le volume expirable, et est proche de la CV. Il existe une excellente corrélation entre ce rapport VEMS/VEM6 et le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV), mais le Piko-6[®] ne permet pas de rechercher facilement une réversibilité de l'obstruction bronchique, et ne fournit ni courbe, ni pourcentage du VEMS vis-à-vis de la théorique. S'il décelez une obstruction, il faut compléter le bilan fonctionnel par de véritables EFR.

La mesure des gaz du sang artériels est recommandée dans les formes évoluées de BPCO (stade II et au-delà) ou en cas de dyspnée. La valeur de PaO₂ au repos chez des patients respirant de l'air est nécessaire pour décider d'une oxygénothérapie. La mesure sous oxygène est utile pour déterminer le débit d'oxygène nécessaire à corriger l'hypoxémie et pour s'assurer de l'absence d'hypercapnie menaçante. L'hypercapnie n'apparaît qu'au stade évolué de la BPCO. La simple mesure de la SpO₂ (saturation en oxygène percutanée) est intéressante pour le suivi, en particulier en cas de décompensation, et si elle est normale sous air. Elle ne renseigne ni sur la PaCO₂, ni sur le pH, et n'est pas assez précise dans la zone comprise entre 88 et 92 %, cruciale pour le transport en oxygène. Elle n'est pas suffisante pour indiquer un traitement par oxygène de longue durée.

Imagerie

Radiographie de thorax. Elle apporte peu de renseignements au cours de la BPCO. Elle est utile pour rechercher une pathologie associée (tumeur) ou des dilatations des bronches qui peuvent être responsables d'un syndrome obstructif. C'est l'examen le plus simple pour définir l'étendue de l'emphysème en visualisant la distension thoracique. Elle permet aussi de suspecter une HTAP devant une hypertrophie vasculaire des hiles, à ne pas confondre avec une lésion tumorale ou une adénopathie.

Au cours des exacerbations, la radio de thorax fait partie des examens clés pour en rechercher la cause.

Tomodensitométrie du thorax. Cet examen n'est pas systématique, mais est utile pour préciser des anomalies radiologiques, et cartographier les lésions d'emphysème. Il est indispensable avant toute chirurgie de BPCO.

L'angio-TDM a pratiquement remplacé la scintigraphie pulmonaire dans le diagnostic d'embolie.

Scintigraphie pulmonaire. La scintigraphie pulmonaire isotopique garde un intérêt pour quantifier la proportion de ventilation et de perfusion de chaque poumon quand une chirurgie thoracique est envisagée chez un patient atteint de BPCO.

Échocardiographie. Elle est indiquée en cas de suspicion de pathologie cardiaque gauche associée, et pour estimer une HTAP. Elle peut être difficile techniquement chez les patients très distendus du fait de l'interposition gazeuse entre la paroi et les cavités cardiaques.

En pratique, elle est nécessaire en cas de discordance entre la dyspnée et les résultats des EFR, ou de signe d'insuffisance cardiaque clinique. En cas d'hypoxémie mal expliquée par la fonction respiratoire, l'échocardiographie avec épreuve de contraste peut mettre en évidence un shunt anatomique intracardiaque ou intrapulmonaire.

Tests d'effort

Le véritable test d'effort sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant relève du spécialiste compte tenu du matériel et de la surveillance nécessaire à sa réalisation. Il aide à faire la part de responsabilité entre poumons, cœur et muscle dans l'exploration d'une dyspnée d'effort. Il est nécessaire à déterminer le seuil d'effort avant réhabilitation.

Le test de marche de 6 minutes (*6 minutes walking test*) est une mesure simple, de durée programmée, qui permet de mieux quantifier le handicap du patient dans sa vie courante. Il peut démasquer une désaturation à l'effort et permet de discuter l'oxygénothérapie dans ce contexte. Sa seule contre-indication absolue est une pathologie coronarienne évolutive, mais il faut être prudent chez les patients coronariens et en cas d'HTAP.

Fibroscopie bronchique

Elle n'est pas systématique mais est indiquée dans certaines situations.

À titre diagnostique, elle permet de rechercher une tumeur bronchique devant un tableau clinique atypique associé à la BPCO : altération de l'état général chez un fumeur, hémoptysie, apparition d'un hippocratisme digital, image radiologique ou tomodensitométrique anormale. Elle peut identifier un germe avec une spécificité bien supérieure à l'étude de la simple expectoration en cas de pneumopathie infectieuse traînante ou récidivante.

Enfin, la fibroscopie bronchique a un rôle thérapeutique symptomatique en cas d'encombrement préoccupant résistant au traitement médical ou à la kinésithérapie.

Pronostic

De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés au cours des BPCO : certains sont directement en rapport avec l'atteinte respiratoire (importance du trouble ventilatoire obstructif, existence d'une hypoxémie ou d'une HTAP, poursuite du tabagisme), d'autres sont plus généraux. Plus récemment, le rôle délétère des comorbidités et des exacerbations répétées a été démontré.

Éléments respiratoires

Niveau d'obstruction bronchique

L'impact de l'obstruction bronchique sur l'espérance de vie est connu de longue date, et justifie que le VEMS garde un rôle primordial dans les classifications en stades de sévérité (Tableau 1). L'existence de signes cliniques de bronchite chronique non obstructive, c'est-à-dire sans anomalies sur les EFR - anciennement classé comme stade 0, dit « à risque » - n'est pas prédictive d'une évolution vers une obstruction. Ce stade a été retiré de la dernière classification GOLD. Une étude ancienne [10] retrouve une mortalité à 3 ans de 40 % pour les patients au stade IV, versus 6 % au stade I.

Le VEMS à lui seul est cependant incapable de rendre compte de l'ensemble de l'impact de la BPCO. Des scores composites, plus difficiles à mémoriser, ont démontré leur supériorité prédictive : l'indice BODE qui prend en compte l'indice de masse corporelle (*body mass index*), l'obstruction (par mesure du VEMS), la dyspnée (mesurée sur l'échelle du Medical Research Council), et la limitation à l'effort (appréciée par le test de marche de 6 minutes), a une meilleure valeur prédictive sur la survie que le VEMS pris isolément (Tableau 4, Fig. 2) [8].

L'hypoxémie est un facteur supplémentaire indépendant de mortalité : une diminution de PaO₂ de 10 mmHg est associée à un risque de mortalité accru d'environ 15 %.

Hypertension pulmonaire

Elle est rarement sévère au cours de la BPCO, et les chiffres de pression artérielle pulmonaire ne s'aggravent le plus souvent que très progressivement. Il existe cependant un nombre limité de patients ayant une HTAP sévère, disproportionnée comparativement aux paramètres respiratoires mesurés. Leur pronostic est alors médiocre. Plusieurs études ont montré que l'existence

Tableau 4.

Calcul de l'indice BODE au cours de la BPCO [8].

Paramètres	Points attribués	0	1	2	3
Indice de masse corporelle (poids/taille ²)		> 21	≤ 21		
VEMS (% de la théorique)		≥ 65	50 à 64	36 à 49	< 35
Test de marche de 6 minutes (mètres)		> 250	250 à 349	150 à 249	< 150
Dyspnée (échelle MMRC)		0 ou 1	2	3	4

VEMS : volume expiré maximal à la première seconde.

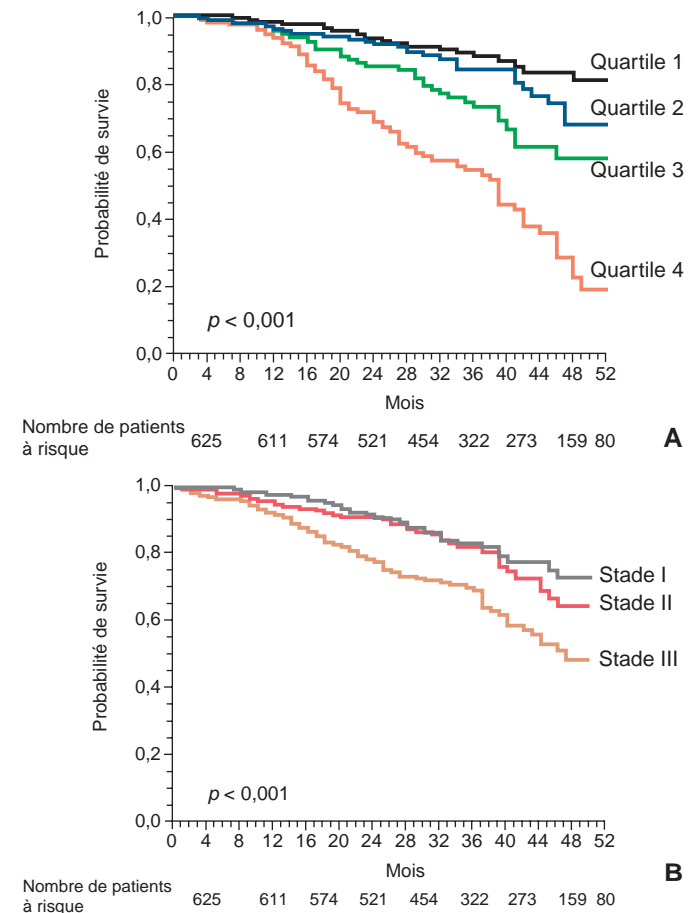


Figure 2. Pronostic de la BPCO [8].

A. En fonction de l'indice BODE : 1^{er} quartile = 0 à 2, 2^e quartile = 3 ou 4, 3^e quartile = 5 ou 6, 4^e quartile = 7 à 10.

B. En fonction du volume expiré maximal à la première seconde (VEMS) : stade I VEMS > 50 % ; stade II VEMS de 36 à 50 % ; stade III VEMS < 36 %.

d'une HTAP (PAP moyenne supérieure à 25 mmHg) était un facteur de mauvais pronostic, avec une survie statistiquement réduite (Fig. 3) [11].

Poursuite du tabagisme

Elle s'accompagne d'un déclin accéléré du VEMS source d'un handicap et d'une mortalité précoce, que le sevrage retarde (Fig. 4) [12].

On estime que la mortalité augmente en moyenne d'environ 20 % pour un tabagisme de 10 paquets année.

Éléments généraux

La dernière définition GOLD de la BPCO prend en compte les effets systémiques de la BPCO. En effet, l'atteinte respiratoire n'explique pas, à elle seule, tout le retentissement de la maladie. Les effets extrarespiratoires de la BPCO sont essentiellement attribués aux phénomènes inflammatoires qui l'accompagnent, mais d'autres mécanismes sont suspectés. Ils dégradent la qualité de vie et la survie des patients.

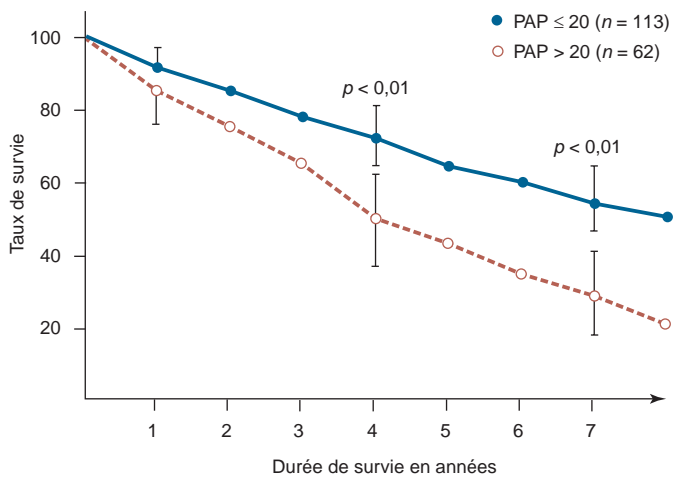


Figure 3. Survie actuarielle des BPCO en fonction de l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [11].

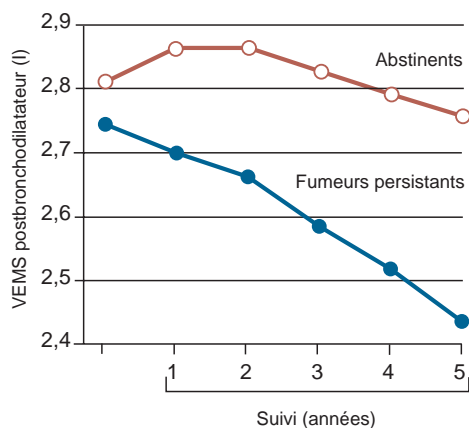


Figure 4. Impact de l'arrêt du tabac sur l'évolution du volume expiré maximal à la première seconde (VEMS) [12].

Données physiologiques

L'âge, la limitation à l'effort, l'incapacité d'augmenter sa fréquence cardiaque dans ces conditions, la perte de poids, sont associés à une mortalité accrue. Au cours de la BPCO, l'amai-grissement se fait aux dépens de la masse musculaire et de la masse grasse. L'impact d'un indice de masse corporelle diminué, inférieur à 20 kg/m², est majeur dans les formes sévères de BPCO, avec une mortalité presque sept fois supérieure (Fig. 5) [9].

Rôle des comorbidités [6]

D'autres atteintes systémiques contribuent au handicap et à la mortalité en cas de BPCO. Elles expliquent des hospitalisations plus nombreuses et plus longues chez ces patients. Les comorbidités les plus fréquentes sont :

- les atteintes ostéomusculaires favorisées par l'hypoxie tissulaire, les phénomènes inflammatoires, le stress oxydatif, et l'inactivité. L'amyotrophie et l'ostéoporose limitent les capacités d'exercice et retentissent sur la qualité de vie. En favorisant une vie sédentaire, elles participent au cercle vicieux du déconditionnement ;
- au plan cardiovasculaire, la BPCO est associée dans plus de 20 % des cas à une coronaropathie, et dans près de 15 % à une insuffisance cardiaque. Ces atteintes sont attribuées à des facteurs de risque communs et aux phénomènes inflammatoires ;
- d'autres pathologies sont statistiquement plus fréquentes : le syndrome dépressif (17 % versus 14 % dans la population matchée) n'est pas seulement réactionnel au handicap respiratoire. Les gastrites et les cancers sont près de deux fois plus fréquents en cas de BPCO que chez des patients comparables sans BPCO.

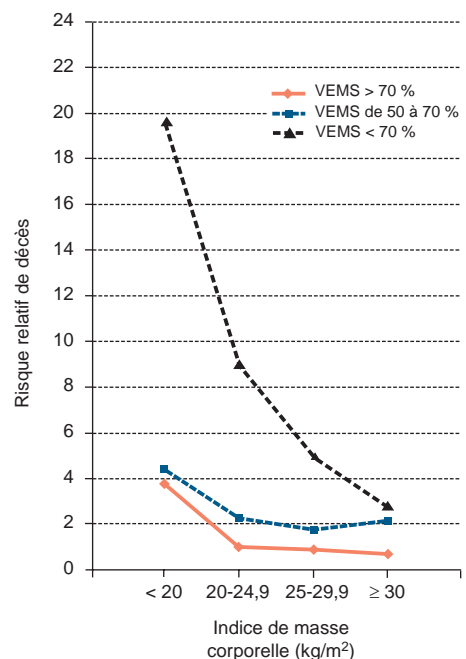


Figure 5. Impact de l'indice de masse corporelle sur la mortalité au cours des BPCO [9].

Exacerbations

Les conséquences délétères des exacerbations sur l'évolution de la BPCO sont telles qu'elles justifient un chapitre à elles seules.

Définition

Une exacerbation est un évènement caractérisé par une modification de la dyspnée de base, de la toux et/ou de l'expectoration du patient, plus importante que les variations quotidiennes habituelles, de survenue aiguë, et qui peut justifier un changement dans le traitement médicamenteux régulier d'un patient atteint de BPCO.

On distingue trois stades de sévérité : peu grave si le patient est capable de prendre seul en charge l'exacerbation, modéré quand elle justifie le recours au médecin traitant, et sévère si elle nécessite une hospitalisation. Plus de 90 % des exacerbations ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Fréquence

Les exacerbations de BPCO sont observées en moyenne de 2 à 4 fois par an. Elles sont d'autant plus fréquentes que la BPCO est sévère, mais elles sont souvent négligées, puisque seule la moitié d'entre elles amènent à une consultation médicale.

Les hospitalisations pour exacerbations sont particulièrement fréquentes chez les patients les plus graves en termes d'anomalies des gaz du sang, d'HTAP ou d'altération du VEMS.

Étiologies

Avec aggravation des phénomènes inflammatoires

Infections. Les infections virales sont mises en cause dans 30 à 50 % des cas, souvent associées à des signes oto-rhino-laryngologiques (rhinite, mal de gorge), et à une augmentation du taux d'éosinophiles dans l'expectoration.

Les infections bactériennes s'accompagnent d'une augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles altérés dans l'expectoration, qui devient colorée et purulente. Les bactéries le plus souvent responsables sont *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Moraxella catarrhalis*, mais c'est plus l'acquisition d'un germe de sérotype différent que l'accroissement quantitatif d'un colonisant qui est associée aux exacerbations.

Les co-infections bactériennes et virales sont retrouvées dans près d'un quart des cas.

Pollution. Les polluants incriminés sont l'ozone, certaines particules type diesel, le SO₂ et le NO₂. Le froid est également associé à une augmentation de la fréquence des exacerbations.

Autres causes d'aggravation de la dyspnée en cas de BPCO. Certains considèrent que ces autres causes sont des diagnostics différentiels et non étiologiques des exacerbations. En pratique, l'aggravation de la dyspnée chez un bronchopathe chronique doit aussi faire rechercher :

- une insuffisance cardiaque gauche, d'autant qu'il existe des facteurs de risques communs aux deux pathologies ;
- la fréquence des embolies pulmonaires est discutée et le diagnostic est souvent difficile sur les simples données cliniques chez ces patients. Une étude récente retrouve une embolie pulmonaire au cours des exacerbations de BPCO dans 25 % des cas sans cause évidente. L'existence d'une baisse de la capnie (si elle est connue sur des gaz du sang de base), d'antécédents de cancer ou de pathologie thromboembolique est associée à une fréquence accrue d'embolie pulmonaire [13] ;
- les véritables pneumopathies infectieuses avec atteinte parenchymateuse sont responsables d'exacerbations plus sévères, souvent fébriles et hypoxémiantes, nécessitant plus fréquemment une hospitalisation. Elles sont le plus souvent dues à des virus et au *Streptococcus pneumoniae* ;
- parmi les facteurs iatrogènes, tous les médicaments sédatifs ou déprimeurs des centres respiratoires (barbituriques, benzodiazépines, opiacés...) doivent être utilisés avec prudence. L'alcoolisme aigu expose aux mêmes risques. Certains médicaments peuvent entraîner des troubles métaboliques (diurétiques) ou de l'équilibre acidobasique. Les modificateurs de la toux et de l'expectoration peuvent aggraver l'encombrement bronchique. L'utilisation des β -bloquants bronchoconstricteurs doit être prudente en cas de BPCO. L'effet de l'oxygène est complexe : sa prescription à fort débit chez des patients hypercapniques de base justifie une surveillance renforcée de l'hématose, et si des aérosols pneumatiques sont prescrits chez ces patients, il faut préférer l'air comme gaz vecteur ;
- les pneumothorax sont plus fréquents en cas d'emphysème, et doivent être évoqués devant une détresse respiratoire brutale associée à certains signes tels que douleur thoracique brutale, asymétrie auscultatoire, tympanisme unilatéral... Il sont souvent mal tolérés, voire suffocants. L'examen physique peut être trompeur du fait de la diminution du murmure vésiculaire et de la distension thoracique. Au moindre doute, la radiographie de thorax permet le diagnostic. La tomographie thoracique peut être nécessaire dans certaines situations difficiles (pneumothorax partiel).

Conséquences

Elles sont multiples et suffisamment reconnues pour que la prévention des exacerbations soit un objectif en tant que tel.

Les exacerbations représentent un facteur de risque indépendant de mortalité : elle est 4,3 fois plus élevée à 5 ans chez les patients hospitalisés plus de deux fois par an pour exacerbation par rapport à ceux ne devant pas être hospitalisés pour ce motif (Fig. 6) [14].

La qualité de vie des patients est altérée pendant plusieurs semaines au décours d'un épisode, voire définitivement quand il se répète fréquemment. De ce point de vue, le retentissement pour les patients est souvent sous-estimé par les médecins.

Les mesures répétées de la fonction respiratoire ont montré que le retentissement des exacerbations sur ce paramètre est plus prolongé que le retentissement clinique. Il existe une accélération du déclin du VEMS en cas d'épisodes fréquents.

Près des deux tiers des patients hospitalisés pour exacerbations sont réadmis pour un nouvel épisode dans l'année suivante.

Le coût financier des exacerbations est majeur, mais variable selon les systèmes de santé : il représente environ la moitié des dépenses liées à la BPCO, de l'ordre de 2000 à 5000 euros par épisode avec hospitalisation.

Diagnostiques différentiels

L'existence de signes cliniques évocateurs tels que la toux ou l'expectoration chroniques, mais non spécifiques doit conduire à réaliser des EFR qui apportent des éléments indispensables à

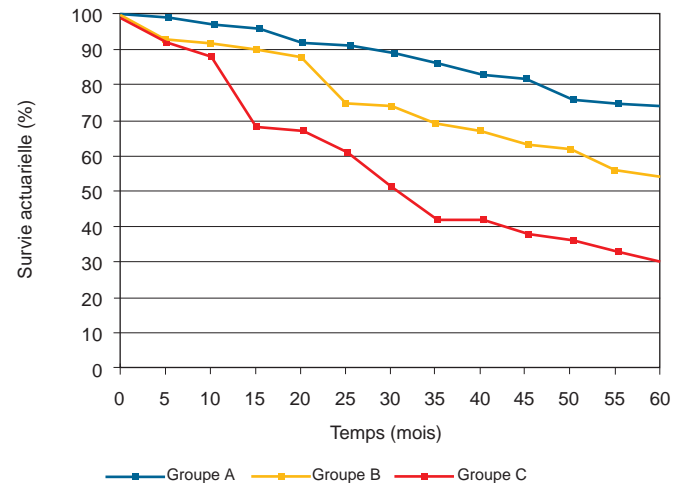


Figure 6. Survie actuarielle en fonction de la fréquence annuelle d'exacerbations de BPCO [14]. Groupe A : pas d'hospitalisation pour exacerbation. Groupe B : 1 ou 2 hospitalisations par an pour exacerbation ($p < 0,0002$ versus groupe A). Groupe C : plus de 2 hospitalisations par an pour exacerbation ($p = 0,069$ versus groupe B, $p < 0,0001$ versus groupe A).

la conduite diagnostique. L'existence d'une dyspnée chronique est un argument supplémentaire pour mesurer le souffle et apprécier la gravité des anomalies fonctionnelles.

Autres pathologies obstructives

D'autres pathologies peuvent être responsables d'un trouble ventilatoire obstructif.

Asthme

Le diagnostic d'asthme est essentiellement clinique : crises de dyspnée sifflante, volontiers nocturnes, survenant sur un terrain atopique. Par rapport à la BPCO, les asthmatiques sont plus jeunes, et les variations importantes de l'obstruction bronchique sont caractéristiques.

Ces variations doivent être recherchées par l'interrogatoire, et peuvent être mises en évidence par des mesures répétées du souffle (débit de pointe), ou des tests pharmacologiques sur les EFR.

Certains asthmes vieillissent ne sont plus discernables des BPCO.

Dilatations de bronches ou bronchectasies

Pathologie plus rare que la BPCO ou l'asthme, les bronchectasies sont caractérisées cliniquement par l'abondance de l'expectoration, et la fréquence des surinfections bronchiques qui en émaillent l'évolution. L'examen retrouve souvent un hippocratisme digital, et il existe des râles crépitants à l'auscultation. Il s'agit d'une pathologie qui répond à diverses étiologies : séquelles d'infections en particulier de l'enfance, ou post-tuberculeuses, inhalation de corps étrangers, maladies génétiques... Certaines peuvent être associées à la BPCO.

Le diagnostic repose sur la TDM du thorax qui montre des bronches distales dont le diamètre est supérieur à celui des vaisseaux pulmonaires adjacents.

Autres étiologies des syndromes obstructifs

Elles sont beaucoup plus rares chez l'adulte (bronchiolites, bronchodysplasie...), et relèvent du spécialiste.

Autres causes de dyspnée chronique

Les dyspnées chroniques au cours des syndromes restrictifs sont caractérisées par une réduction des volumes pulmonaires, donc de la CPT. La diminution des débits est proportionnelle à celle des volumes, de sorte que le rapport VEMS/CV reste normal, supérieur à 70 %. La clinique et la radiographie de thorax permettent le diagnostic étiologique dans la majorité des cas.

Les atteintes pariétales sont évidentes : déformations rachidiennes, séquelles traumatiques ou de chirurgie, anomalies

Tableau 5.
Recommandations thérapeutiques selon le stade de BPCO [1].

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Lutte contre les facteurs de risques. Vaccination antigrippale et antipneumococcique			
Bronchodilatateur d'action courte à la demande			
Bronchodilatateur d'action prolongée en traitement de fond. Réhabilitation respiratoire			
CSI si exacerbations fréquentes			
Oxygénothérapie prolongée selon PaO ₂ . Discuter les options chirurgicales			

pleurales chroniques, paralysie phrénique avec ascension d'une (ou des) coupole(s) diaphragmatique(s).

Les causes parenchymateuses sont plus difficiles à diagnostiquer : pathologies interstitielles cicatricielles (tuberculose...), iatrogènes (radiothérapie, médicaments...), s'intégrant dans des pathologies générales (lymphangites, collagénoses...) ou primitives (classées en fonction de données histologiques et de la tomodynamométrie).

Les dyspnées chroniques sans modification des EFR doivent faire rechercher une cardiopathie gauche. Un taux sanguin élevé de *brain natriuretic peptide* (BNP) est en faveur d'une cardiopathie gauche, mais l'HTAP peut aussi l'expliquer. Au moindre doute, l'échographie cardiaque est l'examen le plus simple à réaliser. En cas de doute persistant, un test thérapeutique par diurétique peut être diagnostique, en s'assurant de l'absence de complication (hypotension, hypokaliémie, aggravation d'hyperbasémie, insuffisance rénale fonctionnelle...). Les mesures hémodynamiques (cathétérisme cardiaque) sont moins souvent nécessaires.

L'embolie pulmonaire doit être évoquée systématiquement en cas de dyspnée aiguë, mais le diagnostic est plus difficile devant un tableau progressif, sans douleur, et sans facteur de risque net. Il faut l'évoquer en cas de discordance entre la dyspnée, une hypoxémie ou une HTAP d'une part, des EFR peu perturbés d'autre part. Un dosage normal des D-dimères sanguins est un argument contre le diagnostic, mais en cas de doute persistant l'angio-TDM est devenue le test de référence.

Il existe d'autres étiologies de dyspnée chronique : anémie, péricardite, en particulier chronique constrictive... Les causes psychogènes sont des diagnostics d'élimination.

Traitement

Les recommandations thérapeutiques du GOLD [1] sont rappelées dans le Tableau 5. Le gain en termes de survie n'a été démontré que pour trois traitements :

- l'arrêt du tabagisme chez les fumeurs sensibles ;
- l'oxygénothérapie au long court ;
- la réduction chirurgicale de volume pulmonaire qui ne concerne qu'un nombre restreint de patients soigneusement sélectionnés [15].

Arrêt de l'exposition aux toxiques

C'est une mesure de bon sens, souvent difficile à obtenir compte tenu de l'addiction forte qu'entraîne le tabac. Le sevrage tabagique a un impact mesurable sur la survie. En moyenne, l'amélioration du VEMS après sevrage est lente : les ex-fumeurs retrouvent une décroissance du VEMS comparable à celle des non fumeurs, mais les dégâts sont rarement réversibles en totalité. La BPCO et les autres pathologies liées au tabac (cardiovasculaires et néoplasiques...) bénéficient du sevrage.

Vaccinations

Les vaccinations antigrippales annuelles saisonnières, et antipneumococciques à renouveler tous les 5 ans sont recommandées à tous les stades de la BPCO.

L'efficacité du vaccin contre la grippe est démontrée en termes de prévention des exacerbations. Les exacerbations

tardives, survenant plus de 3 semaines après la vaccination, sont diminuées de près de 40 %. Dans les études comparant vaccin et placebo, on note une augmentation significative des réactions inflammatoires au point de ponction avec le vaccin suffisamment limitées pour ne pas remettre en cause les recommandations actuelles.

La vaccination antipneumococcique est également recommandée, bien que son efficacité soit moins documentée. Elle est surtout efficace chez les bronchopathes de moins de 65 ans, ou ayant une obstruction bronchique sévère (VEMS < 40 %).

Oxygénothérapie de longue durée

L'oxygène est le seul médicament qui ait démontré son efficacité sur la survie des patients, à condition qu'ils aient une hypoxémie démontrée. Il est indiqué chez les patients ayant des critères gazométriques précis : PaO₂ en air inférieure à 55 mmHg, ou inférieure à 60 mmHg avec HTAP ou polyglobulie. La mesure de l'hématose sous air au repos, à distance de toute exacerbation, est donc un préalable systématique à la mise sous oxygène.

Les contraintes sont importantes. L'efficacité en termes de survie n'apparaît que pour des durées quotidiennes d'oxygénothérapie supérieures à 16 heures, comprenant la nuit et les périodes d'exercice physique. Des durées plus courtes sont inefficaces.

Les débits d'oxygène nécessaires sont de l'ordre de 0,5 à 3 l min⁻¹. Le but est d'obtenir une PaO₂ supérieure à 60 mmHg, soit une SaO₂ supérieure à 90 %, sans entraîner d'hypercapnie source d'acidose respiratoire. Un contrôle des gaz du sang sous oxygène est donc nécessaire.

Le dispositif le plus utilisé en France est l'extracteur d'oxygène qui tamise l'air pour en retenir l'azote et délivrer un gaz dont la FiO₂ est supérieure à 95 %. Les principaux inconvénients de ce système sont le bruit inhérent à l'aspiration de l'air, et la nécessité d'un branchement électrique qui limite la déambulation. Il délivre de l'oxygène à bon marché, sans nécessité de réalimentation périodique en gaz ou en liquide.



Médicaments

Les médicaments de la BPCO sont anti-inflammatoires et/ou bronchodilatateurs.

Les anti-inflammatoires comprennent essentiellement les corticoïdes dont le rapport risque/efficacité est bien supérieur par voie inhalée comparée à la voie orale.

Bronchodilatateurs

Ils améliorent les symptômes cliniques et les EFR, et diminuent le risque d'exacerbation. Ils sont indiqués à la demande pour les médicaments de courte durée d'action à tous les stades de la BPCO. Les bronchodilatateurs de longue durée d'action sont recommandés dès le stade II (VEMS < 80 % de la norme) en continu. Ils appartiennent à trois classes de médicaments, mais ce sont les produits inhalés qui sont privilégiés du fait de leur bon rapport risque/efficacité.

Anticholinergiques

Ce sont des parasympatholytiques qui se fixent sur les récepteurs muscariniques. Ils réduisent le tonus bronchique bronchoconstricteur et la production de mucus source d'encombrement. Afin d'éviter les effets secondaires atropiniques, seule la voie inhalée est utilisée en pneumologie.

Les médicaments d'action courte (oxytropium ou Tersigat®, ipratropium ou Atrovent®) ont une efficacité supérieure ou égale aux sympathomimétiques d'action courte au cours de la BPCO en état stable, mais inférieure aux sympathomimétiques d'action longue. Ils n'induisent pas d'aggravation de l'hypoxémie notée parfois lors de l'initiation d'un traitement sympathomimétique, et leurs effets secondaires sont bénins : sécheresse buccale, risques théoriques d'hypertension oculaire en cas de glaucome, de constipation ou de rétention urinaire, etc. L'apparition récente d'un anticholinergique d'action prolongée et spécifique de certains récepteurs muscariniques (tiotropium

ou Spiriva®) a donné à cette classe un regain d'intérêt, tout en réduisant considérablement l'utilisation des anticholinergiques d'action plus courte. Cette molécule est aussi efficace, voire plus, que les sympathomimétiques en termes de bronchodilatation dans la BPCO. La prescription d'une gélule à inhaler en une seule prise par jour est suffisante.

Les anticholinergiques doivent être privilégiés en cas de mauvaise tolérance des sympathomimétiques, ou si l'on souhaite un traitement efficace en une seule prise quotidienne.

β-sympathomimétiques

Ils agissent directement sur les récepteurs bronchiques. Ce sont les bronchodilatateurs ayant l'action la plus rapide, en quelques minutes par voie inhalée, et leur durée d'efficacité est de plusieurs heures. En période stable, les dérivés d'action prolongée permettent d'obtenir une bronchodilatation sur l'ensemble du nyctémère en deux prises réparties dans la journée : le salmétérol (Serevent® dosé à 25 µg en spray, ou 50 µg en poudre sèche sous forme de diskus) a une action plus retardée que le formotérol (Foradil® ou Formoair® ou Asmelor Novalizer® 12 µg par gélule à inhaler, plus récemment disponible en spray). Leurs effets secondaires sont essentiellement des tremblements, des palpitations et un risque d'hypokaliémie. Ces effets délétères sont beaucoup plus rares quand la voie inhalée est privilégiée, la voie orale est en pratique réservée aux impossibilités de recourir aux inhalations, et la voie injectable est limitée aux formes sévères et spastiques ne répondant pas à la voie inhalée à fortes doses (nébulisations).

Ces médicaments doivent être utilisés prioritairement en cas de doute diagnostique entre BPCO et asthme, ou en cas de dyspnée spastique nécessitant une bronchodilatation d'action très rapide.

L'association des deux familles de bronchodilatateurs inhalés est possible et a un bénéfice additif sur le VEMS. L'association actuellement commercialisée (Bronchodual® en poudre sèche à inhaler) ne contient que des produits dont la durée d'action est de quelques heures, justifiant 3 à 4 prises par jour. L'utilisation concomitante de sympathomimétique et d'anticholinergique de longue durée d'action oblige donc à prescrire deux dispositifs distincts d'inhalation (tiotropium en poudre en une prise, associé à formotérol ou à salmétérol en poudre ou en spray en deux prises quotidiennes).

Bases xanthiques

Dérivées de la théophylline, elles agissent par inhibition des phosphodiésterases et entraînent une augmentation de l'AMPc. Elles sont efficaces par voie générale, essentiellement orale.

Leurs propriétés sont multiples : diminution de l'hyperréactivité bronchique, augmentation de l'activité ciliaire des cellules bronchiques, propriétés analeptiques respiratoires, augmentation de la contractilité diaphragmatique, action diurétique, action anti-inflammatoire... Elles sont capables de redonner aux corticoïdes une efficacité anti-inflammatoire entravée par le tabac qui agit sur le système enzymatique des histones déacétylases.

En pratique, ces médicaments sont de moins en moins utilisés compte tenu du rapport bénéfices/risques bien supérieur des bronchodilatateurs inhalés : les effets secondaires des bases xanthiques peuvent être sévères, et elles sont significativement moins efficaces.

Place des corticoïdes

Elle est l'objet de débats.

La corticothérapie prolongée par voie générale est à éviter au cours de la BPCO. Elle est l'un des facteurs associés à une mortalité et à une morbidité accrues dans cette pathologie [16].

Les corticostéroïdes inhalés (CSI) ralentissent le déclin de la qualité de vie et diminuent le risque d'exacerbations chez les BPCO avec VEMS inférieur à 50 % de la théorique et exacerbations fréquentes. Ils sont indiqués chez ces patients. Leur impact sur la survie des patients n'est pas significatif : dans une étude de plus de 6 000 patients randomisés en quatre groupes (traités par placebo, CSI seul, β-sympathomimétique de longue durée

d'action seul, ou par l'association de ces deux derniers traitements inhalés [17]), la différence de survie est non significative en faveur de l'association par rapport au placebo. Mais il n'y a pas de différence entre l'association, les β-sympathomimétiques de longue durée d'action ou les CSI pris isolément. De plus, on note plus de pneumopathie dans le groupe traité par l'association.

En pratique, il n'y a pas d'indication à utiliser des CSI isolément au cours de la BPCO, et seuls les CSI en association fixe avec des β-sympathomimétiques de longue durée d'action ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la BPCO.

Autres médicaments

Certains médicaments sont réservés à des cas très précis tandis que la place d'autres reste à préciser.

Les perfusions substitutives en α-1-antitrypsine sont indiquées chez les rares patients ayant un déficit en cette protéine et une obstruction bronchique évolutive.

Les inhibiteurs de phosphodiésterase-4 sont des anti-inflammatoires indiqués spécifiquement dans la BPCO, mais pas encore commercialisés en France. Comme les dérivés de la théophylline, ils inhibent certaines phosphodiésterases. Les médicaments en développement (roflumilast, cilomilast) ont démontré leur efficacité au cours de BPCO versus placebo sur certains paramètres de la fonction respiratoire (dont le VEMS), la réduction des exacerbations, la qualité de vie, et la dyspnée d'effort. Les principaux effets secondaires sont digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées...). Leur place dans l'arsenal thérapeutique de la BPCO est à préciser.

Pour le petit nombre de BPCO qui développe une HTAP sévère, des médicaments vasodilatateurs pulmonaires spécifiques, utilisés au cours des HTAP primitives (bosentan, sitaxentan, silnedafil), pourraient avoir une indication. Des études sont en cours pour valider cette indication.

Les molécules en développement ont des cibles physiopathologiques plus précises. Elles ont une activité anti-inflammatoire différente des corticoïdes (inhibiteurs de différentes phosphodiésterases, certains antibiotiques, anti-TNF déjà utilisés en rhumatologie), ou tentent de rééquilibrer les phénomènes de destruction et de remodelage.

Autres traitements

Réhabilitation

La réhabilitation respiratoire [18] est une prise en charge globale et intensive de la BPCO qui fait intervenir médecins généralistes, pneumologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, assistantes sociales, infirmières, psychologues, nutritionnistes, tabacologues... La réhabilitation a démontré son efficacité sur les capacités d'effort et les scores de qualité de vie.

Elle peut être réalisée en centres spécialisés ou en externe. La création de réseaux regroupant des professionnels spécialisés et motivés offre des possibilités de réhabilitation moins contraignantes, car elle permet au patient de rester dans son cadre de vie.

L'association de la réhabilitation respiratoire avec d'autres traitements est particulièrement efficace. Elle est néanmoins contraignante et doit durer plusieurs semaines pour être efficace.

Chirurgie

Il existe deux types de traitement chirurgical de la BPCO. Cette chirurgie spécialisée s'adresse à des patients particulièrement sévères (stade IV de la classification de GOLD) et sélectionnés. Chez eux, le traitement médical optimal n'a habituellement pas permis d'améliorer suffisamment le confort respiratoire. Un bilan préopératoire soigneux est nécessaire, et les patients doivent être informés des risques particuliers pris pour l'anesthésie et l'abord chirurgical (thoracotomie ou sternotomie).

La réduction chirurgicale de volume pulmonaire améliore l'espérance de vie des patients ayant des lésions d'emphysème

prédominant aux sommets et des tests montrant une limitation objective des capacités d'effort [15].

La transplantation pulmonaire s'adresse à des patients ayant une BPCO sévère, souffrant d'un handicap respiratoire majeur malgré les autres traitements, et suffisamment jeunes (moins de 65 ans) pour supporter une chirurgie contraignant dont la mortalité postopératoire immédiate est élevée. Le choix entre greffe mono- ou bipulmonaire se fait au cas par cas, tenant compte de l'âge, du risque opératoire, et du risque de complications liées à la présence du poumon natif laissé en place.

Réduction de volume pulmonaire par valves endobronchiques

La morbidité observée lors de la réduction chirurgicale de volume pulmonaire a favorisé le développement de techniques endoscopiques, par des valves unidirectionnelles placées en fibroscopie aux niveaux des bronches lobaires ou segmentaires. Elles permettent une vidange expiratoire des zones obstruées et diminuent la distension emphysémateuse. Ces techniques sont disponibles dans certains centres spécialisés, mais les résultats à long terme sont mal connus : ils sont démontrés dans les emphysèmes hétérogènes concernant le poumon gauche, et quand toutes les scissures anatomiques sont complètes, permettant aux valves d'entraîner une atélectasie dans le territoire traité.

Les perforations endobronchiques perfibroscopiques visent à favoriser la vidange de zones de distension emphysémateuse mal ventilées. Il s'agit d'une variante à la réduction de volume pulmonaire, qui a l'avantage de ne pas laisser de valves endobronchiques en place.

Nous manquons de données pour préciser l'éventuelle place thérapeutique de ces techniques.

Traitement des exacerbations de BPCO

Il repose sur le traitement des facteurs déclenchants dominés par les infections, et au plan symptomatique sur les bronchodilatateurs à fortes doses, les corticoïdes par voie générale dans certains cas, l'oxygénothérapie en cas d'hypoxémie, la ventilation assistée dans les formes sévères.

Bronchodilatateurs

Ce sont les médicaments de base, utilisés à fortes doses.

En nébulisations, il n'y a pas de différence d'efficacité entre anticholinergiques (0,5 mg/nébulisation) et β -agonistes (5 mg/nébulisation), et leur association n'apporte pas de bénéfice supplémentaire. Elles sont plus coûteuses et ne sont pas plus efficaces que les dispositifs manuels bien utilisés, mais dans les formes sévères, elles permettent de délivrer de fortes doses de bronchodilatateurs sans nécessiter la coopération du patient.

Les propriétés pharmacologiques de la théophylline et de ses dérivés sont multiples, mais la méta-analyse d'un petit nombre d'études randomisées au cours des exacerbations montre l'absence de bénéfice sur les symptômes cliniques ou la fonction respiratoire lors des exacerbations de BPCO [19]. La toxicité et les nombreuses interactions pharmacologiques des bases xanthiques, notamment avec certains antibiotiques (quinolones), en limitent l'usage.

Corticoïdes

Les corticoïdes en cure courte sont légitimes dans les formes spastiques de la maladie et en l'absence d'amélioration avec les autres traitements. La voie orale est privilégiée, sauf détresse respiratoire imposant la voie injectable. Comparée aux nébulisations, cette voie améliore un peu plus le VEMS et est moins coûteuse. La posologie recommandée est de 30 à 40 mg d'équivalent prednisone, pendant 1 ou 2 semaines avec arrêt sans paliers de décroissance. Le diabète est l'une des complications les plus fréquentes dans cette situation.

Antibiothérapie

Elle est indiquée en cas de pneumopathie bactérienne et dans certaines surinfections bronchiques sans atteinte parenchymateuse : les formes les plus sévères, nécessitant une ventilation

assistée, justifient une antibiothérapie, et dans les situations moins graves, elle est indiquée quand il existe une purulence franche de l'expectoration.

Le choix de l'antibiothérapie est souvent empirique, guidé par les données épidémiologiques locales ; mais les germes responsables varient en fréquence selon la gravité de la BPCO [20].

Dans les BPCO peu sévères, les germes les plus fréquemment retrouvés sont *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Moraxella catarrhalis*. L'amoxicilline reste la référence en l'absence de facteur de risque de résistance bactérienne, et l'association acide clavulanique + amoxicilline la référence s'il existe au moins un facteur de risque (Fig. 7). En cas d'allergie aux β -lactamines, il faut recourir aux macrolides, à la tétracycline (Ketek[®]), à la pristinaquine (Pyostacine[®]), ou aux quinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou Tavanic[®], moxifloxacine ou Izilox[®]).

Dans les formes sévères, les entérobactéries et le *Pseudomonas aeruginosa* sont fréquemment retrouvés. Ces infections nécessitent un traitement par de fortes doses d'antibiotiques souvent uniquement disponibles par voie injectable.

La durée de l'antibiothérapie est de 3 à 8 jours selon la molécule utilisée, plus courte avec les molécules les plus récentes (quinolones actives sur le pneumocoque).

Oxygénothérapie

Elle est nécessaire en cas d'hypoxémie. Plusieurs dispositifs permettent de délivrer l'oxygénothérapie : lunettes, sondes nasales, masque type Venturi. Le débit d'O₂ recommandé est le plus faible qui permet d'obtenir une SaO₂ supérieure ou égale à 88 %, et/ou une PaO₂ supérieure ou égale à 60 mmHg, en évitant d'augmenter la capnie de plus de 10 mmHg, ou d'abaisser le pH en dessous de 7,26. Un débit d'O₂ de 1 à 3 l min⁻¹ permet d'obtenir une FiO₂ de 24 à 28 % généralement suffisante sans risquer d'aggraver une hypercapnie préexistante.

Ventilations assistées non invasive (VANI) et invasive

En VANI, le patient est relié au système d'assistance respiratoire par un masque. Cette technique a transformé la prise en charge des exacerbations les plus sévères depuis les années 1990. Elle apporte l'aide ventilatoire sans les risques inhérents à l'abord trachéal : infections, traumatisme ORL, incapacité d'alimentation orale et de phonation... Mais elle ne permet pas les aspirations endobronchiques et ne protège pas les voies aériennes d'éventuelles fausses routes. De nombreux modèles de masques existent : les masques industriels nasobuccaux sont majoritairement utilisés, la taille étant adaptée à chaque patient.

Ce sont les patients ayant une acidose respiratoire qui bénéficient de la VANI. Le bénéfice n'est pas observé chez des patients moins graves. La réduction de la mortalité, du nombre d'intubations, et la durée moyenne d'hospitalisation avec la VANI comparées au traitement médical seul réduit le coût de la prise en charge de ces patients.

Les indications de la ventilation invasive se sont restreintes, d'autant qu'elle pose plusieurs problèmes :

- à court terme, des risques infectieux, et de difficultés de sevrage ;
- à plus long terme des problèmes plus éthiques. La qualité de vie des BPCO sévères hospitalisées en décompensation respiratoire hypercapnique est mauvaise. Dans la mesure du possible, il faut tenter de recueillir l'avis des patients sur l'utilisation de ce traitement après les avoir informés de la possibilité de ventilation prolongée et de trachéotomie souvent définitive.

■ Dépistage

Le dépistage d'une pathologie se justifie quand elle est responsable d'une morbidité importante, qu'il existe un traitement efficace, et que les tests pour les détecter sont simples, fiables, sans effets secondaires, et peu coûteux. La BPCO remplit ces critères, mais le panel de tests est large, allant du simple questionnaire aux mesures des EFR complètes.

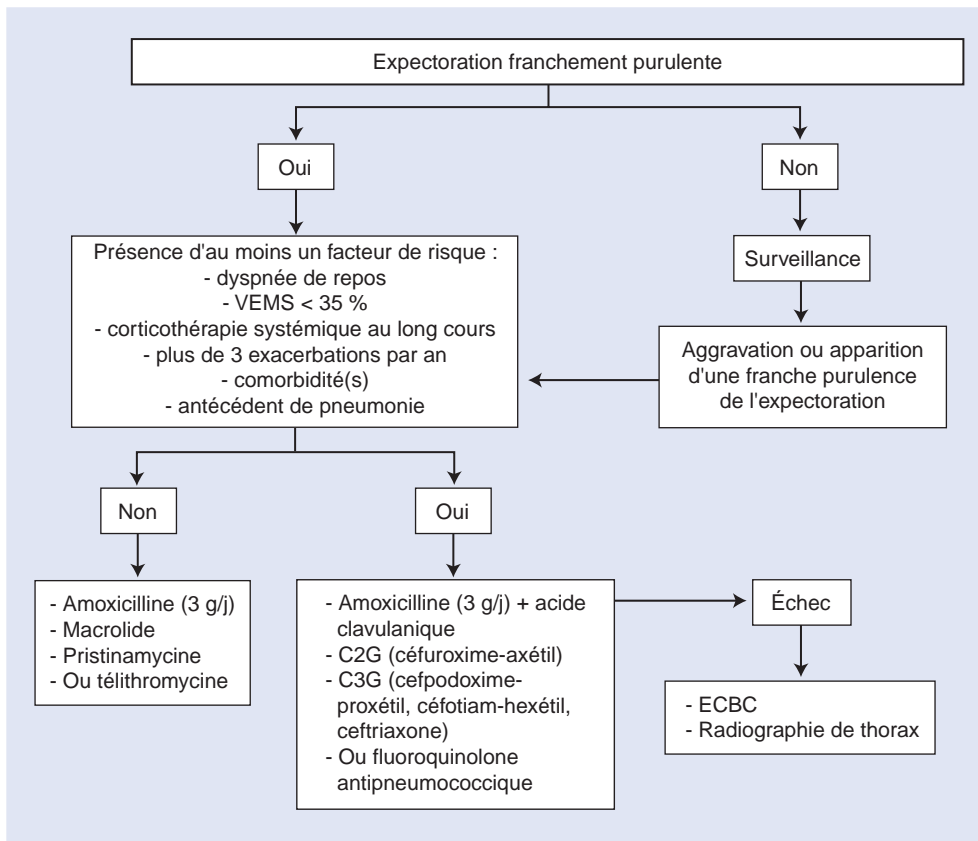


Figure 7. Arbre décisionnel. Antibiothérapie recommandée en cas d'exacerbation de BPCO avec prise en charge ambulatoire [20]. VEMS : volume expiré maximal à la première seconde ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats.

La sensibilité et la spécificité de l'examen clinique sont insuffisantes, et l'utilisation à grande échelle des EFR est difficile à mettre en œuvre. Quand le VEMS est abaissé, la sensibilité du débit de pointe (inférieur à 80 % de la théorique) n'est que de 90 %. En revanche, le rapport VEMS/VEM6 a une valeur prédictive négative de 95 %. Ce test (Piko-6® ou Néo-6®) représente potentiellement le moyen de dépistage de masse le plus intéressant actuellement disponible. Il peut être facilement utilisé par le médecin généraliste chez les patients à risque (fumeurs ou ex-fumeurs de plus de 45 ans, ou fumeurs symptomatiques quel que soit l'âge). Si le rapport mesuré est bas, il faut réaliser de véritables EFR.

Conclusion

La BPCO est une maladie dont la fréquence augmente et qui touche déjà des millions de personnes dans le monde. Elle peut être prévenue dans plus de 80 % des cas par l'arrêt du tabac. Notre compréhension de ces mécanismes s'améliore. Nous pouvons la diagnostiquer simplement avec des tests non invasifs, simples à réaliser en milieu non spécialisé, sans danger et peu coûteux. Sa confirmation par des EFR est nécessaire. Notre meilleure connaissance de la physiopathologie de la BPCO a permis d'étoffer notre arsenal thérapeutique médicamenteux et non médicamenteux. La place et le rôle des traitements sont mieux connus. L'heure est venue de la dépister pour inverser une épidémiologie préoccupante, et améliorer la qualité de vie des patients.

Références

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. Executive summary. 2006. Disponible sur www.goldcopd.com.

- [2] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977;**1**:1645-8.
- [3] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**:1498-504.
- [4] Numéro thématique. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). *BEH thématique* 2007(n°27-28):241-52.
- [5] Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;**4**:7-15.
- [6] Agusti AG, Noguera A, Saudela J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;**21**:347-60.
- [7] Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:2689-97.
- [8] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1005-12.
- [9] Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:1856-61.
- [10] Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;**133**:14-20.
- [11] Chaouat A, Kraemer JP, Canuet M, Kadaoui N, Ducoloné A, Kessler R, et al. Hypertension pulmonaire des affections respiratoires chroniques. *Presse Med* 2005;**34**:1465-74.
- [12] Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA* 1994;**272**:1497-505.
- [13] Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Sherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factor. *Ann Intern Med* 2006;**144**:390-6.
- [14] Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbation and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;**60**:925-31.

- [15] Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;**348**: 2059-73.
- [16] Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I, Cynober L, Gérard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;**126**:540-6.
- [17] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson JT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;**356**: 775-89.
- [18] Troosters T, Casabury R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**172**:19-38.
- [19] Barr RG, Rowe BH, Camargo Jr. CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003;**327**:643-6.
- [20] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires de l'adulte et de l'enfant : recommandations 2005. Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr>.

Pour en savoir plus

- HAS. Insuffisance respiratoire chronique grave de l'adulte secondaire à une bronchopneumopathie chronique obstructive. http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_452127, en date du 10 novembre 2006.
- HAS. Quelle place pour les bronchodilatateurs LA dans le traitement de la BPCO? http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_549691, en date du 11 juillet 2007.

G. Jébrak, Praticien hospitalier (gilles.jebrak@bch.aphp.fr).

Service de pneumologie B et de transplantation pulmonaire, Hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Jébrak G. Bronchopneumopathie chronique obstructive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0670, 2008.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations