

**RÉDACTEUR EN CHEF**

J.F. Muir (Rouen)

**RÉDACTEURS ADJOINTS**

A. Clément (Paris), D. Israel-Biet (Paris), F. Laurent (Pessac), A. Magnan (Marseille), C.H. Marquette (Lille), J.Cl. Meurice (Poitiers), M. Murriss-Espin (Toulouse), V. Ninane (Bruxelles), J.L. Pujol (Montpellier), F. Sériès (Ste Foy), T. Similowski (Paris), J.M. Tunon de Lara (Pessac), P. Weynants (Yvoir).

**RÉDACTEURS EN CHEF HONORAIRES**

J. Chrétien, J.Ph. Derenne, B. Housset, D.G. James, J.L.Racineux, W.A. Whitelaw

Adresser tout ce qui concerne la Revue au Rédacteur en Chef, Secrétariat de la «Revue des Maladies Respiratoires», 66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris. Tél. 01 46 34 03 87. Fax: 01 46 34 58 27.

**SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE**

Siège social : 66, bd Saint-Michel, 75006 Paris. Tél. 01 46 34 03 87, 01 46 33 37 39. Télécopieur 01 46 34 58 27.

**CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Membres élus : A.B. Tonnel (*Président*), M. Fournier (*Vice-Président*), D. Anthoine, M. Aubier, O. Benezet, Mme M. Bénichou, C. Brambilla, Ph. Camus, J.F. Cordier, B. Dautzenberg, H. de Cremoux, Mme Cl. Gaultier, A. Geraads, J.P. Grignet, J.Cl. Guérin, B. Housset, E. Lemarié, P. Lasseur, P. Meekel, J.F. Muir, J. Piquet, R. Poirier, J.M. Polu, Mme A. Prud'homme, J.L. Racineux, M. Sapene, R. Sergysels, G. Simonneau, D. Vervloet, E. Weitzenblum, P. Zuck

Secrétaire Général chargé des Activités Scientifiques :

J.F. Cordier

Secrétaire Général à la Formation Médicale continue :

M. Sapene

Secrétaire Adjoint à la Formation Médicale continue :

J.P. Grignet

Trésorier : J.Cl. Guérin

Trésorier Adjoint : J. Piquet

Rédacteur en Chef de la Revue des Maladies Respiratoires :

J.F. Muir

Membres de droit : F. Bonnaud, B. Paramelle

**BUREAU DE LA SOCIÉTÉ**

J.F. Cordier, M. Fournier, J.P. Grignet, J.Cl. Guérin, B. Housset, J.F. Muir, J. Piquet, M. Sapene, A.B. Tonnel

**CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA SOCIÉTÉ**

M. Aubier, J.F. Bernaudin, F. Blanchon, J.F. Cordier, Ph. Delaval, M. Fournier, Ph. Godard, J.P. Grignet, G. Huchon, R. Marthan, J.M. Polu, Y. Sibille, G. Simonneau, D. Vervloet, B. Wallaert

**MASSON PÉRIODIQUES ■■****ÉDITION**

5, rue Laromiguière 75005 Paris  
Tél. +33 1 40 46 62 00. Fax +33 1 40 46 62 01

**RÉGIE PUBLICITAIRE**

Frédérique Baudoin

**COMMUNICATION MÉDICALE**

Rodolphe Hombourger  
Tél. + 33 1 40 46 62 30. Fax + 33 1 40 46 62 31

**ABONNEMENTS**

SPES, BP 22, F41354 Vineuil  
Tél.+ 33 2 54 50 46 12. Fax + 33 2 54 50 46 11

1997: 6 numéros

France: 874FF

Étudiants (sur justificatif): 437FF

Autres pays: 1184FF

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de quatre semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent du premier numéro de l'année. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximum de six mois.

Les numéros séparés de l'année et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

Directeur de la publication : A.B.Tonnel

© Masson éditeur, Paris, 1997

Publication périodique bimestrielle

# RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES

SOCIÉTÉ DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

1996

Les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) constituent un enjeu majeur en terme de Santé Publique, aussi bien par le nombre élevé de personnes concernées (qu'elles soient malades ou à risque) que par leur gravité potentielle. Cette gravité est reflétée non seulement par le mortalité qui leur est liée, mais aussi par les conséquences économiques, sociales et professionnelles du handicap engendré par l'obstruction bronchique et l'insuffisance respiratoire.

C'est pourquoi les BPCO constituent le cœur de la pratique pneumologique, tout en concernant de façon plus générale tout praticien amené à suivre des sujets fumeurs. Ceci explique la multiplication récente de recommandations concernant la prise en charge de ces maladies, que ce soit aux Etats-Unis, en Nouvelle-Zélande, au Canada ou en Europe. Cependant, ces travaux ne prennent pas en compte les sensibilités et les spécificités françaises; de plus, ils aboutissent parfois à des propositions différentes, voire divergentes.

La Société de Pneumologie de Langue Française a donc élaboré des recommandations sur la prise en charge des BPCO. Ces recommandations sont l'aboutissement

d'échanges multidisciplinaires basés tout à la fois sur une analyse des données de la littérature et sur une large consultation des professionnels de la santé concernés (pneumologues, médecins généralistes, épidémiologistes, pharmacologues, physiologistes, infectiologistes, chirurgiens, kinésithérapeutes...) qui ont échangé leurs points de vue, parfois non sans passion; les conclusions de ce travail sont les leurs, adaptées à leur pratique. Outre les aspects diagnostiques et thérapeutiques, ces recommandations mettent l'accent sur la prévention de ces maladies, qui passe avant tout par la lutte contre le tabagisme, et sur l'intérêt potentiel d'une prise en charge précoce au cours de leur histoire naturelle, nécessitant un emploi plus large des mesures de la fonction respiratoire chez les fumeurs, sans attendre l'apparition de symptômes.

Pour que ces recommandations permettent d'améliorer la prévention et la prise en charge des BPCO, une information renouvelée des médecins généralistes, du grand public et des pouvoirs publics est maintenant nécessaire.

Gérard HUCHON

## SOMMAIRE

<b>Introduction et méthodologie</b> .....	2S7	<b>5. Traitement des malades en état stable</b> .....	2S17
<b>1. Pourquoi des recommandations françaises ?</b> .....	2S7	5.1 <i>Agents pharmacologiques</i> .....	2S17
<b>2. Méthodologie</b> .....	2S7	5.1.1 Bronchodilatateurs .....	2S17
<b>3. Participants</b> .....	2S8	5.1.2 Corticostéroïdes .....	2S17
3.1 <i>Membres du comité d'organisation, des commissions</i> <i>et sous-commissions</i> .....	2S8	5.1.2.1 Corticothérapie orale .....	2S17
3.2 <i>Groupe de relecture et validation</i> .....	2S9	5.1.2.2 Corticothérapie inhalée .....	2S18
<b>4. Avertissement</b> .....	2S10	5.1.3 Mucomodificateurs .....	2S18
<b>Recommandations</b> .....	2S11	5.1.4 Antitussifs .....	2S18
<b>1. Nosologie</b> .....	2S11	5.1.5 Analeptiques respiratoires et produits apparentés .....	2S18
<b>2. Épidémiologie</b> .....	2S11	5.1.6 Associations médicamenteuses .....	2S18
2.1 <i>Épidémiologie descriptive</i> .....	2S11	5.1.6.1 Traitement de l'insuffisance ventriculaire droite et de l'HTAP .....	2S18
2.2 <i>Épidémiologie analytique</i> .....	2S11	5.1.6.2 Troubles du sommeil, dépression et anxiété .....	2S18
2.2.1 Tabac .....	2S11	5.2 <i>Réhabilitation - Nutrition</i> .....	2S19
2.2.2 Pollution .....	2S12	5.2.1 Réhabilitation respiratoire .....	2S19
2.2.3 Rôle de l'infection dans l'évolution des BPCO... ..	2S12	5.2.2 Prise en charge nutritionnelle .....	2S19
2.2.4 Risques professionnels .....	2S12	5.3 <i>Assistance ventilatoire et respiratoire au long</i> <i>cours</i> .....	2S19
2.2.5 Aspects spécifiques de l'enfant .....	2S13	5.3.1 Oxygénothérapie à long terme .....	2S19
2.2.6 Déficit en 1-antitrypsine .....	2S13	5.3.1.1 Indications .....	2S19
<b>3. Évaluation initiale et suivi</b> .....	2S13	5.3.1.2 Modalités .....	2S20
3.1 <i>Bilan initial</i> .....	2S13	5.3.1.3 Surveillance .....	2S20
3.2 <i>Surveillance</i> .....	2S14	5.3.2 Ventilation au long cours .....	2S20
<b>4. Prévention</b> .....	2S14	5.3.2.1 Ventilation invasive .....	2S20
4.1 <i>Tabagisme : prévention et arrêt</i> .....	2S14	5.3.2.2 Ventilation non invasive .....	2S21
4.1.1 L'aide non médicamenteuse .....	2S15	5.4 <i>Traitements chirurgicaux</i> .....	2S21
4.1.2 Traitement substitutif .....	2S16	5.4.1 Chirurgie et BPCO .....	2S21
4.1.2.1 Gomme à mâcher à la nicotine .....	2S16	5.4.2 Résection de bulles .....	2S21
4.1.2.2 Système transdermique .....	2S16	5.4.3 Chirurgie de réduction de volume .....	2S22
4.1.2.3 Spray nasal .....	2S16	5.4.4 Transplantation .....	2S22
4.2 <i>Pollution atmosphérique</i> .....	2S16	<b>6. Traitement des exacerbations</b> .....	2S22
4.3 <i>Infections respiratoires</i> .....	2S16	6.1 <i>Traitement médicamenteux (hors antibiothérapie)</i> ...	2S22
4.3.1 Rôle de l'antibiothérapie des exacerbations dans la prévention de l'aggravation des BPCO .....	2S16	6.2 <i>Traitement antibiotique des exacerbations des</i> <i>BPCO</i> .....	2S23
4.3.2 Antibioprophylaxie des exacerbations de BPCO .....	2S16	6.2.1 Origine infectieuse des exacerbations de BPCO ..	2S23
4.3.3 Vaccinations .....	2S16	6.2.2 Définition et gravité des exacerbations de BPCO .....	2S23
4.3.4 Immunomodulateurs .....	2S16	6.2.3 Indications de l'antibiothérapie selon les situations .....	2S23
4.3.5 Aérosols d'antibiotiques .....	2S16	6.2.4 Intérêt des prélèvements .....	2S24
4.4 <i>Aspects spécifiques de l'adulte : risques profes-</i> <i>sionnels</i> .....	2S17	6.3 <i>Antibiotiques en traitement curatif : quels anti-</i> <i>biotiques préconiser pour quelle durée?</i> .....	2S24
4.5 <i>Aspects spécifiques de l'enfant</i> .....	2S17	6.3.1 En première intention .....	2S24
4.6 <i>Traitement substitutif par 1-antitrypsine</i> .....	2S17	6.3.2 Autres molécules .....	2S24
		6.3.3 Durée du traitement antibiotique .....	2S24
		6.4 <i>Oxygénothérapie durant les exacerbations aiguës</i> ...	2S24

6.5 <i>Traitement instrumental des exacerbations</i> .....	2S25	3.2.2 Principes gouvernant la répétition des examens .....	2S44
6.5.1 Ventilation invasive .....	2S25	3.2.3 Examens complémentaires proposés pour la surveillance systématique en état stable, selon le stade évolutif .....	2S44
6.5.2 Ventilation non invasive (VNI) .....	2S25	3.3 Recommandations .....	2S44
6.6 <i>Synthèse sur les modalités de prise en charge des exacerbations</i> .....	2S25		
<i>Annexe 1 : Prescription et surveillance d'un programme de réentraînement à l'exercice</i> .....	2S28	<b>IV. Prévention</b> .....	2S46
<i>Annexe 2 : Prise en charge nutritionnelle</i> .....	2S28	1. <i>Tabagisme : prévention et arrêt</i> .....	2S46
<b>Lexique</b> .....	2S30	1.1 L'arrêt de l'usage du tabac chez le patient atteint de BPCO est-il capable de ralentir le déclin du VEMS et de réduire la mortalité ? .....	2S46
<b>Argumentaires</b> .....	2S31	1.2 Dispose-t-on de méthodes efficaces permettant aux patients atteints de BPCO d'arrêter de fumer de manière prolongée, et d'observer une amélioration de leur pronostic fonctionnel ? .....	2S46
<b>I. Nosologie</b> .....	2S31	1.3 Méthodes d'aide à l'arrêt du tabagisme évaluées chez les fumeurs non malades .....	2S46
1. <i>Définitions</i> .....	2S31	1.3.1 Aide non médicamenteuse .....	2S47
2. <i>Le groupe des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) : discussion nosologique</i> .....	2S31	1.3.2 Traitement substitutif .....	2S47
3. <i>Déclin fonctionnel respiratoire dans les BPCO</i> .....	2S32	2. <i>Pollution atmosphérique</i> .....	2S47
<b>II. Épidémiologie</b> .....	2S32	2.1 Quelles sont les mesures préventives ? .....	2S47
1. <i>Épidémiologie descriptive</i> .....	2S32	2.1.1 Pollution urbaine .....	2S47
1.1 Quelle est la prévalence de la maladie ? .....	2S32	2.1.2 Pollution domestique .....	2S48
1.2 Quelle est la mortalité par BPCO ? .....	2S33	2.2 En conclusion .....	2S48
1.3 La mortalité par BPCO augmente-t-elle ? .....	2S33	3. <i>Infections respiratoires</i> .....	2S48
2. <i>Épidémiologie analytique</i> .....	2S33	3.1 Rôle de l'antibiothérapie des exacerbations dans la prévention de l'aggravation des BPCO ...	2S48
2.1 Tabagisme : quelle est la nature du lien statistique avec le syndrome ventilatoire obstructif ? .....	2S34	3.2 Antibio prophylaxie des exacerbations de BPCO ..	2S48
2.2 Rôle de la pollution atmosphérique et domestique .....	2S34	3.3 Rôle des vaccinations .....	2S48
2.2.1 Quelles sont les sources de pollution atmosphérique ? .....	2S34	3.4 Intérêts des immunomodulateurs .....	2S48
2.2.2 Quels sont les effets de la pollution atmosphérique sur la pathologie respiratoire chronique ? .....	2S35	3.5 Aérosols d'antibiotiques .....	2S48
2.3 Infections : rôle dans l'évolution des BPCO .....	2S35	4. <i>Aspects spécifiques de l'adulte : risques professionnels</i> .....	2S49
2.4 Risques professionnels .....	2S35	5. <i>Aspects spécifiques de l'enfant</i> .....	2S49
2.5 Aspects pédiatriques .....	2S36	6. <i>Traitement substitutif du déficit en 1-antitrypsine</i> ...	2S49
2.5.1 Introduction .....	2S36	<b>V. Traitement des malades en état stable</b> .....	2S50
2.5.2 Rôle du tabagisme passif .....	2S36	1. <i>Agents pharmacologiques</i> .....	2S50
2.5.3 Rôle des infections respiratoires de la petite enfance .....	2S37	1.1 Bronchodilatateurs .....	2S50
2.5.4 Responsabilité d'autres facteurs de risque respiratoires .....	2S38	1.1.1 Bêta-2-adrénergiques .....	2S50
2.6 Cas particulier du déficit en 1-antitrypsine .....	2S38	1.1.2 Anticholinergiques .....	2S50
<b>III. Évaluation initiale et suivi</b> .....	2S38	1.1.3 Méthylxanthines .....	2S50
1. <i>Éléments d'évaluation</i> .....	2S38	1.1.4 En résumé .....	2S50
1.1 Examen clinique et mesure du débit expiratoire de pointe .....	2S38	1.2 Corticostéroïdes oraux ou inhalés .....	2S51
1.2 Explorations paracliniques .....	2S39	1.2.1 Corticothérapie orale .....	2S51
1.2.1 En état stable .....	2S39	1.2.2 Corticothérapie inhalée .....	2S51
1.2.2 A distance d'une exacerbation .....	2S41	1.3 Mucomodificateurs .....	2S51
1.2.3 Lors d'une exacerbation .....	2S41	1.4 Antitussifs .....	2S52
2. <i>Bilan initial</i> .....	2S41	1.5 Analeptiques respiratoires et produits apparentés ..	2S52
3. <i>Surveillance</i> .....	2S42	1.6 Associations médicamenteuses .....	2S52
3.1 Analyse des recommandations existantes .....	2S42	1.6.1 Traitement de l'insuffisance ventriculaire droite et de l'HTAP .....	2S52
3.1.1 Examens .....	2S42	1.6.2 Troubles du sommeil, dépression et anxiété ...	2S53
3.1.2 Rythme .....	2S43	2. <i>Réhabilitation et prise en charge nutritionnelle</i> .....	2S53
3.2 Propositions du groupe de travail .....	2S43	2.1 Réhabilitation respiratoire .....	2S53
3.2.1 Objectifs généraux de la surveillance des BPCO .....	2S43	2.1.1 Éducation et aspect psycho-social .....	2S53
		2.1.2 Réentraînement à l'exercice .....	2S54
		2.1.3 Drainage bronchique .....	2S54
		2.1.4 Exercices ventilatoires .....	2S55
		2.1.5 Entraînement des muscles respiratoires et des membres supérieurs .....	2S56

2.2	Prise en charge nutritionnelle .....	2S56	1.3.2	Autres traitements associés .....	2S68
2.2.1	Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel...	2S56	2.	<i>Traitement antibiotique</i> .....	2S69
2.2.2	Support nutritionnel des patients en état stable .....	2S57	2.1	Les exacerbations des BPCO justifient-elles une antibiothérapie ? .....	2S69
3.	<i>Assistance ventilatoire et respiratoire au long cours</i> ..	2S57	2.2	Paramètres qui seraient nécessaires pour formuler des recommandations .....	2S69
3.1	Oxygénothérapie a long terme (OLT) (d'après les recommandations et références du groupe de travail de l'ANDEM) .....	2S57	2.2.1	Définitions claires et accessibles concernant les patients .....	2S70
3.1.1	Indications de l'OLT chez l'insuffisant respiratoire chronique .....	2S57	2.2.2	Définitions claires et accessibles concernant les exacerbations de BPCO .....	2S70
3.1.2	Modalités de l'OLT chez l'insuffisant respiratoire chronique .....	2S60	2.2.3	Critères simples et accessibles concernant l'origine infectieuse des exacerbations des BPCO .....	2S70
3.1.3	Examens et rythme de surveillance des malades sous OLT .....	2S61	2.3	Indications de l'antibiothérapie selon les situations .....	2S70
3.1.4	En résumé .....	2S62	2.4	Intérêt des prélèvements .....	2S70
3.2	Ventilation assistée au long cours .....	2S63	2.5	Antibiotiques en traitement curatif : quels antibiotiques préconiser, pour quelle durée ? .....	2S71
3.2.1	Ventilation invasive .....	2S63	2.5.1	En première intention .....	2S71
3.2.2	Ventilation non invasive .....	2S63	2.5.2	Autres molécules .....	2S71
4.	<i>Traitements chirurgicaux</i> .....	2S63	2.5.3	Durée du traitement antibiotique .....	2S71
4.1	Chirurgie et BPCO .....	2S63	3.	<i>Oxygénothérapie durant les exacerbations aiguës</i> ....	2S71
4.1.1	Données du problème .....	2S63	4.	<i>Traitement instrumental des exacerbations</i> .....	2S72
4.1.2	Le bilan fonctionnel d'opérabilité .....	2S64	4.1	Ventilation invasive .....	2S72
4.1.3	L'avenir .....	2S64	4.2	Ventilation Non Invasive (VNI) .....	2S72
4.2	Résection de bulles .....	2S64	5.	<i>Support nutritionnel</i> .....	2S72
4.3	Chirurgie de réduction de volume .....	2S65	6.	<i>Synthèse : modalités de la prise en charge en fonction de la gravité</i> .....	2S73
4.4	Transplantation .....	2S65		<i>Annexe : Prescription et surveillance d'un programme de réentraînement à l'exercice</i> .....	2S76
<b>VI.</b>	<b>Traitement des exacerbations</b> .....	2S66	<b>Conclusion</b> .....		2S79
1.	<i>Traitement médicamenteux (hors antibiothérapie)</i> ....	2S66	<b>1. Communication sur le thème des BPCO</b> .....		2S79
1.1	Introduction .....	2S66	<b>2. Les recherches à venir</b> .....		2S79
1.2	Exacerbation sans critères de gravité .....	2S66			
1.2.1	Amélioration des débits aériens des voies respiratoires .....	2S67	<b>Références</b> .....		2S82
1.2.2	Lutte contre l'encombrement bronchique .....	2S67			
1.2.3	Autres traitements .....	2S67			
1.2.4	Traitement des facteurs déclenchants autres que l'infection .....	2S67			
1.3	Exacerbation avec critères de gravité .....	2S68			
1.3.1	Traitement de l'obstruction des voies aériennes .....	2S68			



## Introduction et méthodologie

### 1. Pourquoi des recommandations françaises ?

Le terme « bronchopneumopathies chroniques obstructives » (BPCO) regroupe des maladies respiratoires caractérisées par une limitation chronique des débits aériens, limitation s'aggravant de façon lentement progressive. Il s'agit donc des bronchites chroniques avec obstruction bronchique, des emphysèmes autres que cicatriciels, voire de certaines formes d'asthme avec obstruction bronchique permanente. Leur principal facteur de risque est le tabagisme. Ces maladies constituent un réel problème de santé publique, car environ 2 500 000 personnes en sont victimes en France, et 2,3 % des décès (soit 12 500/an en 1985) en sont la conséquence.

La préparation de recommandations françaises concernant les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) peut paraître redondante, compte-tenu de l'existence de recommandations européennes (European Respiratory Society — ERS, en Août 1995) et Nord-Américaines (American Thoracic Society — ATS, en Décembre 1995).

En fait, la lecture de ces deux textes fait ressortir des différences, incertitudes, lacunes et divergences, et une non prise en considération des spécificités nationales; un exemple en est la mesure de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone, recommandée en routine par l'ERS (mais non par l'ATS), et peu effectuée en France (par environ 1/3 des pneumologues répondant dans le bilan initial systématique de bronchites chroniques avec dyspnée, selon une enquête récente de la SPLF).

De multiples mesures peuvent prévenir la maladie, améliorer possiblement la survie, plus sûrement la qualité de vie des malades; mais ces mesures sont d'autant plus efficaces que le diagnostic est précoce. Or, l'impression qui prévaut est que les BPCO ne sont détectées que tardivement. Ceci justifie donc une sensibilisation des médecins généralistes, des institutions et des malades potentiels à la nécessité d'une identification précoce des BPCO. Ce qui mène à une prévention bien évidemment basée sur la lutte anti-tabagique et une prise en charge des malades à un stade précoce.

C'est pourquoi des recommandations nationales sont souhaitables, tant sur les points pour lesquels les données

scientifiques permettent de proposer des recommandations, que sur ceux pour lesquels la littérature est insuffisante, justifiant que de nouveaux travaux de recherche clinique soient proposés.

Ce travail a eu pour objectif d'aboutir à un consensus des professionnels de santé concernés sur les différents aspects de la prise en charge des sujets malades ou à risque, à partir des données scientifiques publiées. Les recommandations produites s'adressent tout autant aux pneumologues qu'aux médecins généralistes, au grand public et aux pouvoirs publics, dont la sensibilisation doit permettre d'améliorer la prise en charge de ce problème de santé publique. La seule définition de ces cibles justifie le développement de recommandations nationales.

L'objectif n'a pas été de rédiger un traité exhaustif sur le sujet mais, plutôt, de dégager les conclusions simples et applicables en pratique quotidienne, qui peuvent être tirées de la littérature et de l'avis des experts du sujet.

### 2. Méthodologie

#### *Organisation*

Le travail d'élaboration des recommandations a été coordonné par un comité d'organisation (CO). Le thème des BPCO a été segmenté en plusieurs parties, chacune étant prise en charge par une commission chargée de rédiger les documents de travail. Chaque commission était présidée par un membre du CO. Certaines commissions ont été elles-mêmes segmentées en sous-commissions, du fait de l'ampleur des sujets à aborder.

#### *Choix des participants*

Les participants ont été sélectionnés en vue de constituer des groupes multidisciplinaires représentatifs de l'ensemble des disciplines et modes d'exercice amenés à participer à la prise en charge des malades atteints de BPCO : pneumologues (CHU, CHG, libéraux, spécialistes ou non des BPCO), médecins généralistes, physiologistes, pharmacologues, infectiologues, kinésithérapeutes, chirurgiens, épidémiologistes,...

### Réunions

Au fur et à mesure de leur évolution, les documents rédigés par les commissions et sous-commissions ont été discutés au cours de 6 séances de travail réunissant l'ensemble des présidents de commissions et sous-commissions, et au cours de 2 réunions de tous les participants. Les premières réunions ont été consacrées au choix des questions traitées.

### Bases des recommandations

Pour chaque thème, les recommandations proposées se fondent sur :

1° un examen des recommandations récentes existantes sur ce thème;

2° l'analyse de la littérature scientifique lorsque ces recommandations ne fournissaient pas de réponse claire aux questions posées, lorsqu'elles proposaient des réponses qui ne paraissent pas reposer sur la littérature scientifique ou enfin lorsqu'elles ne correspondaient pas aux positions des membres du groupe ou aux « habitudes » françaises;

3° sur la recherche d'un consensus des membres du groupe quand la littérature ne fournissait pas de données établies permettant de répondre à une question.

Pour cela, une recherche bibliographique a été effectuée pour chaque commission, par interrogation de la base de données MEDLINE sur 10 ans, en français et en anglais, et par recherche manuelle (publications en possession des membres des groupes, références citées dans les travaux identifiés par la recherche automatisée).

### Validation

Le document de travail final a été modifié et validé par l'ensemble des membres des groupes de travail et par une consultation large de personnes choisies selon les mêmes critères que pour la sélection des membres des groupes de travail. Des grilles de validation ont été utilisées.

## 3. Participants

### 3.1 MEMBRES DU COMITÉ D'ORGANISATION, DES COMMISSIONS ET SOUS-COMMISSIONS

#### Comité d'organisation

*Président : Professeur Gérard Huchon* (pneumologue), PU-PH, CHU Paris Ouest, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne.

Professeur Michel Fournier (pneumologue), PU-PH, CHU Bichat Claude Bernard, Hôpital Beaujon, Clichy.

Docteur François-Xavier Lebas (pneumologue), PH, CHG, Le Mans

Docteur Jean-Claude Pujet (pneumologue), CTAR, Paris.

Docteur Nicolas Roche (pneumologue), CCA, CHU Paris Ouest, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne.

#### Commission NOSOLOGIE

*Président : Professeur Michel Fournier*

Docteur Françoise Neukirch (épidémiologiste), CHU Bichat Claude Bernard, Paris

Professeur Philippe Leuenberger (pneumologue), CHU, Lausanne.

Professeur Jean Louis Racineux (pneumologue), PU-PH, CHU, Angers.

Docteur Philippe Serrier (médecin généraliste), Paris.

#### Commission EXPLORATIONS

*Président : Docteur François-Xavier Lebas*

Docteur Pierre Baldeyrou (pneumologue), CMC de la Porte de Choisy, Paris.

Docteur Daniel Jeanbourquin (pneumologue), Clamart.

Docteur François Paré (médecin généraliste), Chateau du Loir.

Docteur Patrick Petitpretz (pneumologue), PH, CHG, Le Chesnay.

Professeur Emmanuel Weitzenblum (pneumologue), PU-PH, CHU, Strasbourg.

#### Commission SURVEILLANCE

*Président : Docteur Nicolas Roche*

Docteur Frédéric Champel (pneumologue), Lyon.

Professeur Vincent Jounieaux (pneumologue), PU-PH, CHU, Amiens.

Docteur Bernard Klein (médecin généraliste), Boulogne.

Docteur Elie Touaty (pneumologue), Hôpital Américain, Neuilly.

Professeur Jean-Claude Yernault (pneumologue), Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique.

#### Commission TRAITEMENTS

*Président : Professeur Gérard Huchon*

#### Sous-Commission Épidémiologie et prévention

*Président : Docteur Brigitte Fauroux* (pédiatre), Hôpital Trousseau, Paris

Professeur Dominique Choudat (médecin du travail), PU-PH, CHU Cochin-Port Royal, Paris.

Professeur Albert Hirsch (pneumologue), PU-PH, CHU Saint-Louis, Paris.

Professeur Louis Jeannin (pneumologue) PU-PH, CHU, Dijon

Docteur Pierre Naveau (pneumologue), Amélie-Les-Bains.

Docteur Françoise Neukirch (épidémiologiste), CHU Bichat-Claude Bernard, Paris.

*Sous-Commission Kinésithérapie, éducation*

*Président : Monsieur Jean Wils* (kinésithérapeute)

Monsieur Marc Antonello (kinésithérapeute), Hôpital Antoine Bécclère, Université Paris Sud, Clamart.

Monsieur Jean-Marc Grosbois (kinésithérapeute), Lille.

Professeur Christian Préfaut (physiologiste), PU-PH, CHU, Montpellier.

Professeur Roger Sergysels (pneumologue), PU-PH, CHU, Bruxelles.

*Sous-Commission Infections*

*Président : Docteur François Trémolières* (infectiologue), PH, Mantes.

Docteur Daniel Benhamou (pneumologue), PH, CHR, Rouen.

Professeur Paul Léophonte (pneumologue), PU-PH, CHU, Toulouse.

Docteur Hervé Mal (pneumologue), PH, CHU Bichat Claude Bernard, Hôpital Beaujon, Clichy.

*Sous-Commission Bronchodilatateurs et analeptiques respiratoires*

*Président : Professeur Gérard Huchon*

Professeur Charles Advenier (pharmacologue), PU-PH, Université René Descartes, Paris.

Docteur Jean Pierre Chaumuzeau (pneumologue), Centre Médical, La Motte Beuvron.

Professeur Alain Didier (pneumologue), PU-PH, CHU, Toulouse.

*Sous-Commission Oxygénothérapie, assistance ventilatoire exacerbations*

*Président : Professeur Jean-François Muir* (pneumologue) PU-PH, CHU, Rouen

Professeur Edmond Chailleux (pneumologue), PU-PH, CHU, Nantes.

Docteur Sergio Salmeron (pneumologue), PH, CHU Paris Sud, Kremlin-Bicêtre.

Docteur François Viau (pneumologue), PH, Centre Médical, Bligny.

*Sous-Commission Mucomodificateurs, anti-inflammatoires, anti-oxydants, stéroïdes*

*Président : Docteur Jean-Marie Braun* (pneumologue), Ris-Orangis.

Professeur Marc Decramer (pneumologue), CHU, Leuven, Belgique.

Docteur Jacques Lacronique (pneumologue), PH, CHU Cochin Port Royal, Paris.

Docteur Alain Lurie (pneumologue), Hôpital Franco-Britannique, Levallois-Perret.

Professeur Jean Marie Polu (pneumologue), PU-PH, CHU, Nancy.

*Sous-Commission Chirurgie*

*Président : Docteur Pierre Bonnette* (chirurgien), PH, CMC Foch, Suresnes.

Docteur Philippe Hervé (pneumologue), PH, Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson.

Docteur Danièle Murciano (pneumologue), CHU Bichat Claude Bernard, Hôpital Beaujon, Clichy.

Professeur Marc Riquet (chirurgien), PU-PH, CHU Necker, Hôpital Laënnec, Paris.

*Commission COMMUNICATION*

*Président : Docteur Jean-Claude Pujet*

Docteur Geraads (pneumologue), PH, CHG, Montluçon.

Professeur Jean-Claude Guérin (pneumologue), PU-PH CHU, La Croix Rousse, Lyon.

Docteur Jacques Perdriax (généraliste), Saint Pierre des Corps.

Docteur Jacques Piquet (pneumologue), PH, CHG, Montfermeil.

## 3.2 GROUPE DE RELECTURE ET VALIDATION

Professeur Michel Aubier, Paris

Docteur François Blanchon, Meaux

Docteur François Bon, Annecy

Professeur François Bonnaud, Limoges

Professeur Christian Brambilla, Grenoble

Professeur Janine Brun, Caen

Professeur Denis Caillaud, Clermont-Ferrand

Docteur Marie Aimée Calonec, Bayonne

Docteur Gaël Chaigneau, Six Fours

Docteur Frédéric Champel, Lyon

Professeur Denis Charpin, Marseille

Docteur Philippe Charvolin, Creil

Docteur Paul Chevalier, Avignon

Professeur Jean-François Cordier, Lyon

Docteur Eric Dansin, Lille

Docteur Gilles Darneau, Dijon

Professeur Bertrand Dautzenberg, Paris

Docteur Henri de Camproger, Orléans

Professeur Philippe Delaval, Rennes

Professeur Jean-Philippe Derenne, Paris

Monsieur Gérard Dupuis, Rouen

Docteur Pierre Durieux, Paris

Professeur Pierre Duroux, Clamart

Professeur Guy Dutau, Toulouse

Docteur Jean-François Fazilleau, Nantes

Docteur Jean William Fitting, Lausanne, Suisse

Docteur Jean-Marc Frolet, Châlon-sur-Saône

Professeur Philippe Godard, Montpellier

Professeur Philippe Grenier, Paris

Docteur Yves Grillet, Valence

Docteur Jean-Pierre Grignet, Denain

Docteur Noël Grunhec, Cholet  
Docteur Philippe Guérin, Nanterre  
Professeur Bruno Housset, Créteil  
Docteur Philippe Hubert, Saint-Brieuc  
Docteur Jean-Paul Hurdebourcq, Troyes  
Docteur Jean-Jacques Innocenti, Albi  
Madame Jeannine Jennequin, Lyon  
Docteur Henri Kafé, Saint-Quentin  
Docteur Bernard Le Brozec, Libourne  
Docteur Christian Le Goff, Melun  
Professeur Etienne Lemarié, Tours  
Docteur Thierry Lepage, Sucy-en-Brie  
Docteur Bernard Lirsac, Perpignan  
Docteur Eric Marangoni, Saint-Dié  
Professeur François-Bernard Michel, Montpellier  
Docteur Jean-Paul Moreau, Rennes  
Professeur Jean Orehek, Marseille  
Professeur Bernard Paramelle, Grenoble  
Professeur Gabrielle Pauli, Strasbourg  
Docteur Gilles Perquis, Porto-Vecchio  
Docteur Daniel Piperno, Lyon  
Docteur Jean-Paul Rocca Serra, Marseille  
Docteur Yves Rogeaux, Villeneuve-d'Ascq

Docteur Marc Sapène, Bordeaux  
Professeur Pierre Scheinmann, Paris  
Docteur Roland Seibert, Hagueneau  
Professeur André Taytard, Pessac  
Docteur Philippe Terrioux, Meaux  
Professeur André-Bernard Tonnel, Lille  
Professeur Guy Tournier, Paris  
Docteur Alain Tourreau, Clermont-Ferrand  
Docteur André. Vandevenne, Strasbourg  
Docteur Jean Vergeret, Bordeaux  
Professeur Jean-Michel Vergnon, Saint-Etienne  
Professeur Daniel Vervloët, Marseille

#### 4. Avertissement

Les recommandations pour la prise en charge des bronchopathies chroniques ne sont volontairement pas référencées. Elles constituent une synthèse qui se veut présentée de façon claire et didactique. Pour en savoir plus et pour mieux comprendre le débat scientifique qui les sous-tend, les lecteurs sont invités à se reporter à l'argumentaire sur lequel leur élaboration est basée.

## Recommandations

### 1. Nosologie

Le terme BPCO se réfère à un état pathologique caractérisé par une limitation chronique des débits aériens et le plus souvent par une accélération du déclin du VEMS.

De nombreuses maladies bronchiques ou pulmonaires peuvent comporter, au cours de leur évolution, une limitation chronique des débits aériens. Il convient d'exclure du domaine des BPCO toutes les affections bien individualisées aux plans cliniques, radiologiques, anatomiques et physiopathologiques telles que la mucoviscidose, les dilatations des bronches, les sténoses trachéales, etc.

Le domaine de définition des BPCO inclut donc, en première approche :

— les formes obstructives de bronchopathie chronique, le syndrome ventilatoire obstructif étant défini par un VEMS <80 % de la valeur théorique avec diminution du rapport VEMS/CV;

— les emphysèmes, sauf les emphysèmes para-cicatriciels;

— éventuellement certaines formes chroniques d'asthme comportant une symptomatologie de bronchite chronique.

**La bronchite chronique** est définie par l'existence d'une toux chronique, productive, 3 mois par an, au moins 2 années consécutives, sans individualisation d'autre(s) cause(s) de toux chronique.

**L'emphysème** est défini par un élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales, associé à une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose pulmonaire. Les emphysèmes centro-lobulaire et pan-lobulaire procèdent de mécanismes différents sur le plan physiopathologique, mais leurs modalités de prise en charge sont globalement similaires.

En pratique, le praticien doit éviter :

1° De méconnaître une limitation chronique des débits aériens, sachant que l'interrogatoire et l'examen clinique ont une sensibilité insuffisante pour détecter les formes mineures de syndrome ventilatoire obstructif et pour en quantifier l'importance.

2° De méconnaître l'éventuelle réversibilité de cette limitation.

En conséquence il est recommandé :

— De pratiquer une spirométrie devant la chronicité des symptômes tels que bronchorrhée, toux, dyspnée. De plus, environ 20 % des malades porteurs d'un syndrome ventilatoire obstructif n'ont pas de symptômes de bronchite chronique préalable ou concomitants. C'est pourquoi l'absence de ces symptômes ne dispense pas de pratiquer des EFR chez les sujets à risque.

— De tester la réversibilité pharmacologique de cette limitation des débits aériens.

### 2. Épidémiologie

#### 2.1 ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

La prévalence des bronchopathies chroniques est estimée en France à 2 500 000 personnes. Faute de données épidémiologiques fiables, ce chiffre correspond aux sujets tabagiques rapportant des symptômes de bronchite chronique. Un tiers environ de ces sujets présente un syndrome ventilatoire obstructif (SVO), dont 20 % environ ont une hypoxémie de repos.

La mortalité par BPCO a été estimée en 1985 à 2,3 % de la mortalité totale, représentant la 5<sup>ème</sup> cause de décès. Cette mortalité, exprimée pour 100 000 habitants, était de 9,1 pour les hommes et de 3 pour les femmes. Ces chiffres sont probablement sous-estimés, la mention portée sur le certificat de décès étant fréquemment l'insuffisance cardiaque droite qui représente l'évolution naturelle des BPCO. Compte-tenu du décalage de 20 à 30 ans entre les habitudes tabagiques et la mortalité qui leur est liée, il est possible de prévoir dans les années à venir une poursuite de l'augmentation de la mortalité par BPCO et une égalisation de cette mortalité entre les sexes.

#### 2.2 ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

##### 2.2.1 Tabac

Le tabagisme est la principale cause de morbidité et de mortalité par BPCO. L'arrêt de l'intoxication permet de réduire ces deux variables.

### 2.2.2 Pollution

La pollution atmosphérique, de nature chimique et particulaire, peut avoir un effet sur le déclenchement des exacerbations de BPCO. Un tel effet est même observé à des taux inférieurs aux seuils recommandés, ce qui devrait amener à reconsidérer ces seuils. Il n'existe actuellement pas d'argument scientifique qui démontre le rôle de la pollution atmosphérique dans la genèse de la BPCO.

### 2.2.3 Rôle de l'infection dans l'évolution des BPCO

Le rôle de l'infection dans la genèse d'une exacerbation n'est le plus souvent pas démontré.

La fréquence de survenue des exacerbations de bronchites chroniques ne semble pas modifier le déclin du VEMS.

Il n'y a pas de risque propre identifié, lié aux exacerbations « d'origine infectieuse ». Toutefois, une étude récente met en évidence une corrélation entre diminution du VEMS d'une part, et morbidité et mortalité en cas de pneumopathie d'autre part.

D'autre part, l'existence d'une exacerbation d'origine infectieuse au cours d'une insuffisance respiratoire aiguë, constitue un risque supplémentaire de mortalité.

Le rôle de l'infection asymptomatique est habituellement considéré comme nul dans la genèse des exacerbations. Le rôle de la colonisation microbienne dans l'évolution des BPCO est possible (arguments expérimentaux tels que le rôle des adhésines d'*Haemophilus influenzae*, augmentation de sécrétions des leucotriènes).

Des données récentes suggèrent que des infections virales chroniques latentes pourraient participer à l'apparition de BPCO. Leur rôle reste à préciser.

### 2.2.4 Risques professionnels

Toutes les particules atteignant les voies aériennes thoraciques (c'est-à-dire à pénétration broncho-pulmonaire), même celles considérées autrefois comme « inertes », peuvent être à l'origine de BPCO. De nombreuses enquêtes épidémiologiques en milieu de travail ont montré que, si l'effet du tabac est prépondérant sur l'apparition d'une BPCO, il existe souvent une potentialisation en cas d'exposition professionnelle associée. De plus, il peut exister des mécanismes intriqués et la possibilité de lésions bronchopulmonaires, soit associées, soit de survenue indépendante mais résultant de la même exposition. De très

Facteurs de risque de survenue d'une BPCO

Facteur	Effet
Tabagisme	+++
Pollution urbaine	
Rôle dans la genèse	?
Rôle dans le déclenchement d'exacerbations	+
Pollution domestique	?
Infections respiratoires	
Effet de la colonisation sur l'histoire naturelle	?
Rôle des infections virales latentes	?
Rôle des infections dans le survenue d'exacerbations	+
Effet sur le risque d'exacerbation et de mortalité	+
Aérocontaminants professionnels	+
Déficit en 1-AT	+
Tabagisme passif chez l'enfant	+
Infections respiratoires de l'enfant	+
Prématurité, asthme parental	?
Sexe	Susceptibilité (à la fumée de tabac) féminine > masculine
HRB	?
Conditions socio-économiques	?
RGO	?

+++ : risque majeur démontré; +: risque démontré; ? : risque suspecté, non démontré; HRB : hyperréactivité bronchique; RGO : reflux gastro-œsophagien; 1-AT : 1-antitrypsine.

nombreux aérocontaminants professionnels peuvent être associés à un syndrome ventilatoire obstructif comme les particules organiques (coton, bois), les particules inorganiques (poussières de métal, de roche) et les gaz (isocyanates, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>...).

### 2.2.5 Aspects spécifiques de l'enfant

Le rôle du tabagisme passif (TP) dans l'augmentation de la prévalence des symptômes respiratoires est clairement démontré chez l'enfant. Ceci est vrai même pour le TP in utero. Le TP est responsable d'une diminution de la fonction pulmonaire. Le rôle des infections respiratoires de la petite enfance dans le développement d'une pathologie respiratoire chronique chez l'adulte a été longtemps controversé. Des données récentes confirment l'existence d'un lien significatif entre la survenue d'une pneumopathie infectieuse avant l'âge de 2 ans chez les hommes et une diminution significative du VEMS à l'âge adulte. Les rôles éventuels d'une naissance prématurée et d'un asthme parental méritent d'être mieux documentés.

### 2.2.6 Déficit en 1-antitrypsine (1-AT)

Le déficit en 1-AT constitue le seul facteur de risque génétique identifié de BPCO, mais n'est responsable que d'une très faible proportion des emphysèmes.

## 3. Évaluation initiale et suivi

### 3.1 BILAN INITIAL

Dans le but d'une prise en charge préventive et thérapeutique optimale, il est recommandé d'effectuer un bilan initial pour tout patient suspect de BPCO.

Les objectifs de ce bilan initial sont multiples :

- diagnostic des anomalies fonctionnelles et de leur type,
- diagnostic différentiel, en particulier entre BPCO et asthme,
- diagnostic de la sévérité et du pronostic,
- aide au choix thérapeutique.

L'interrogatoire et l'examen clinique (dont la mesure du débit de pointe) constituent un préalable indispensable.

Les tableaux ci-après résument la place des différents examens dans le bilan diagnostique. On distingue les examens « de base » (systématiques) et les examens « supplémentaires » dont l'indication dépend des situations cliniques individuelles.

Les intérêts ou limites de certains examens, sous-tendant les indications recommandées ici, sont expliqués par des notes faisant suite aux tableaux.

1. Examens de base	Indications, intérêt, limite
1.1 EFR	
1.1.1 Spirométrie avec courbe débit-volume	
1.1.1.1 VEMS	Variable de référence, reproductible Valeur pronostique
1.1.1.2 CV	Préférer la CVL (CV lente)
1.1.1.3 Test de réversibilité pharmacologique	Intérêt diagnostique (formes frontières BPCO-asthme) Intérêt thérapeutique (choix des traitements, évaluation de leur effet)
1.1.2 Volumes non mobilisables (CPT, CRF, VR)	Valeur diagnostique dans l'emphysème Valeur pronostique Recherche d'une restriction associée
1.2 Radiographie de thorax (Face + 1 profil)	Peu sensible pour le diagnostic de BPCO dans les formes modérées Reconnaissance d'une maladie associée (tumeur) ou d'une complication (pneumopathie, pneumothorax, ...)
2. Examens supplémentaires	Indications spécifiques
2.1 EFR	
2.1.1 Test aux corticoïdes	Suspicion d'HRB Test de réversibilité non significatif après bronchodilatateur
2.1.2 Débit expiratoire de pointe <sup>1</sup>	Ne doit être qu'une composante systématique de l'examen clinique
2.1.3 T <sub>L</sub> CO <sup>2</sup>	— VEMS < 50 % — et/ou discordance clinico-fonctionnelle — et/ou emphysème
2.2 Hématose	
2.2.1 Gazométrie artérielle au repos	A effectuer quel que soit le VEMS, si : — dyspnée, discordance clinico-fonctionnelle — comorbidité cardio-vasculaire — SpO <sub>2</sub> < 92 % A effectuer systématiquement si VEMS < 50 %
2.2.2 Oxymétrie pulsée diurne de repos <sup>3</sup>	Non recommandée pour le dépistage et le diagnostic d'anomalies de l'hématose
2.2.3 Oxymétrie nocturne	— VEMS < 50 % — et/ou décision d'OLT (adaptation du débit d'O <sub>2</sub> nocturne) — et/ou discordance clinico-fonctionnelle (dyspnée, HTAP) — et/ou signes cliniques évocateurs de désaturation nocturne
2.3 Epreuve d'exercice avec étude de la ventilation	Discordance clinico-fonctionnelle Diagnostic de l'origine broncho-pulmonaire ou cardiocirculatoire d'une dyspnée Initiation d'un réentraînement à l'exercice

2. Examens supplémentaires (suite)	Indications spécifiques
2.4 Explorations cardio-vasculaires	
— ECG	VEMS < à 50 % Anomalies évoquant une cardiopathie associée, des troubles du rythme ou un retentissement cardiaque droit
— Echodoppler ± scintigraphie cardiaques, holter ECG, cathétérisme cardiaque droit	En cas d'hypoxémie ou de signes d'HTAP, pour évaluer le retentissement cardiaque droit En cas de discordance clinico-fonctionnelle, à la recherche d'une cardiopathie associée En cas de cardiopathie associée connue, pour en faire le bilan
2.5 Enregistrement polysomnographique	Suspicion clinique ou oxymétrique de SAS
2.6 TDM du thorax <sup>4</sup>	Situations cliniques particulières devant entraîner une modification thérapeutique (bulles, DDB, chirurgie de réduction de volume, tumeur) Discordance entre la clinique et l'examen radiographique standard
2.7 Biologie	
— Hb	A effectuer quel que soit le VEMS, si : — suspicion clinique de polyglobulie ou d'anémie — discordance clinico-fonctionnelle Et systématiquement si VEMS < 50 %
— 1-AT	Emphysème diffus chez un sujet jeune et/ou non fumeur Antécédents familiaux d'emphysème, ou personnels d'hépatopathie inexpliquée
2.8 Endoscopie	Pas d'indication pour le diagnostic de BPCO Seulement si séméiologie bronchique nouvelle ou anomalie radiologique (recherche et bilan d'une tumeur)
2.9 Bactériologie	Suppuration bronchique persistante (malgré antibiothérapie(s))
2.10 Examen des fosses nasales et bucco-dentaire	Selon les données cliniques Si surinfections bronchiques répétées ?

- Limites du débit expiratoire de pointe :
  - fiabilité < EFR (car dépendant de l'effort, influencé surtout par le calibre des grosses bronches, et large déviation standard),
  - pas de contrôle de qualité, car absence de courbe,
  - insuffisamment évalué dans les BPCO.
- Intérêt et limite de la mesure du  $T_1CO$  :
  - sensible, peu spécifique pour le diagnostic d'emphysème.
- Limites de la mesure transcutanée de la  $SpO_2$  par oxymétrie pulsée au repos :
  - variabilité de mesure de 2-4 %,
  - ne fournit pas d'indication sur la  $PaCO_2$ , l'HbCO, l'équilibre acido-basique.
- Intérêt potentiel de la TDM du thorax :
  - méthode sensible et spécifique pour le diagnostic d'emphysème.

### 3.2 SURVEILLANCE

Les objectifs de la surveillance des sujets atteints ou à risque de BPCO sont les suivants :

- Sensibilisation de la population générale aux risques fonctionnels liés à l'intoxication tabagique.
- Prévention de la survenue d'un syndrome ventilatoire obstructif chez les tabagiques, ceci nécessitant : l'identification des sujets fumeurs présentant une susceptibilité accrue à la survenue d'une telle anomalie fonctionnelle; et l'arrêt de l'intoxication, pouvant éventuellement être facilité chez certains de ces sujets par une sensibilisation aux anomalies fonctionnelles constatées.
- Mise en route précoce d'un traitement chez les sujets souffrant déjà d'un syndrome ventilatoire obstructif, afin de retarder la survenue d'une gêne fonctionnelle invalidante ou d'une insuffisance respiratoire.
- Prévention des risques professionnels.
- Surveillance évolutive pour adaptation des traitements et si nécessaire recherche et traitement des facteurs pouvant aggraver la maladie ou être aggravés par elle.

Les tableaux ci-après résument la place dans la surveillance des différents examens, séparés en examens « de base » (systématiques) et examens « supplémentaires » pouvant être indiqués selon les situations cliniques.

Les cadences indiquées le sont à titre indicatif et doivent être adaptées à chaque cas particulier. En pratique elles s'effacent souvent devant les événements intercurrents.

La classification du degré de l'obstruction bronchique selon le VEMS ne reflète pas à elle seule les différents stades de sévérité des BPCO, car de nombreuses autres variables participent à cette sévérité. Elle a cependant le mérite de la simplicité.

#### CLASSIFICATION DU DEGRÉ D'OBSTRUCTION BRONCHIQUE SELON LE VEMS

- Obstruction bronchique modérée : VEMS > 50 % et < 80 % de la valeur théorique.
- Obstruction bronchique modérément sévère : VEMS < 50 % et > 35 % de la valeur théorique.
- Obstruction bronchique sévère : VEMS < 35 % de la valeur théorique.

## 1. SURVEILLANCE MINIMALE POUR TOUT SUJET ATTEINT OU À RISQUE DE BC OU DE BPCO

Tabagisme > 20 PA sans SVO, âge > 55 ans	Obstruction bronchique modérée	Obstruction bronchique modérément sévère à sévère sans oxygénothérapie à long terme	Oxygénothérapie à long terme
Au mieux EFR/2 ans	Radio. de thorax/1-2 ans	EFR/an	EFR/an si possible
Au minimum examen clinique incluant la mesure du DEP / 6 mois *	EFR/1-2 ans	Radio. de thorax/an	Radio. de thorax/an
Puis EFR si :			
— DEP <80 %		Gazométrie artérielle/an	Gazométrie artérielle/ 3 à 6 mois
— Diminution du DEP			SaO <sub>2</sub> dans les inter- valles
• de plus de 10 %/an			
• ou de plus de 50 l/min/an			

\* La mesure du DEP au moyen d'un débitmètre de pointe (ou peak-flow) étant un examen peu sensible pour le diagnostic d'obstruction bronchique, il constitue un mauvais examen de dépistage. Du fait de la faible sensibilité des symptômes et de l'examen physique, il est cependant préférable à l'absence de toute mesure de la fonction ventilatoire et doit donc faire partie de l'examen clinique au même titre que la mesure de la pression artérielle ; cependant il ne saurait être considéré comme suffisant pour le diagnostic des anomalies fonctionnelles.

## 2. EXAMENS SUPPLÉMENTAIRES (selon les situations particulières)

Indication	Examens	Objectif
Discordance clinico-fonctionnelle Aggravation inexpliquée	Numération sanguine	Recherche d'une polyglobulie ou d'une anémie
	Bilan cardio-vasculaire (ECG +/- échocardiographie, holter, scintigraphie, cathétérisme,..)	Recherche d'une HTAP Recherche d'une IVG, de troubles du rythme, d'une ischémie myocardique
	Tests d'exercice (test de marche, oxymétrie ou gazométrie d'exercice, VO <sub>2</sub> max)	Evaluation du retentissement sur les échanges gazeux à l'exercice Réentraînement
	Scanner thoracique Oxymétrie nocturne	Evaluation du degré d'emphysème Recherche de désaturations au cours du sommeil
	Polysomnographie	Diagnostic de SAOS en cas de suspicion clinique Diagnostic du mécanisme apnéique ou non de désaturations nocturnes
Discordance clinico-fonctionnelle Suspicion clinique (hypersécrétion) ou radiologique de DDB	Scanner thoracique	Recherche de désaturations au cours du sommeil
		Recherche et bilan de bulles et de leur retentissement, ou d'une DDB associée
Suspicion radiologique de bulles		
Suspicion clinique de foyer infectieux ORL ou bucco-dentaire	Examen spécialisé Imagerie	Prévention de l'ensemencement sous- glottique
Résistance aux antibiotiques	Prélèvement bactériologique	Identification du germe

## 4. Prévention

## 4.1. TABAGISME : PRÉVENTION ET ARRÊT

L'aide à l'arrêt du tabagisme doit être proposée à tous les patients atteints de BPCO. Associé aux autres méthodes thérapeutiques, le sevrage continu et prolongé

sur une période de plusieurs années est capable de s'opposer à la progression de l'obstruction bronchique et de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire. Son effet sur la mortalité est encore insuffisamment documenté actuellement.

Les paragraphes qui suivent proposent une synthèse sur les méthodes d'aide à l'arrêt du tabagisme. L'existence de ces

méthodes ne doit pas faire perdre de vue que l'arrêt du tabac peut être obtenu sans accompagnement médical ou sans médicaments : 90 % des fumeurs qui réussissent à arrêter de fumer le font sans recourir au système de soins.

#### 4.1.1. *L'aide non médicamenteuse*

La réalisation d'un plan d'action contre le tabagisme (éducation sanitaire, interdiction de la publicité, augmentation des prix et interdiction de fumer dans les lieux clos) représente un élément capital pour aider à arrêter de fumer les très nombreux fumeurs qui tentent de le faire.

Le conseil d'arrêt répété, clair et non équivoque a fait la preuve de son efficacité. Associé à une aide psychologique et relationnelle, il est suffisant chez la majorité des sujets qui interrompent leur tabagisme, et doit donc être proposé à tous les fumeurs. Chez les fumeurs dans leur ensemble, quel que soit leur stade par rapport à la décision d'arrêt, le simple conseil d'arrêter de fumer permet un taux de succès continu de 1 à 5 % plus élevé que dans les groupes témoins.

Certaines techniques pourtant très utilisées, telles l'acupuncture et l'hypnose, posent des problèmes d'évaluation mal résolus, et n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées. Elles ne peuvent donc être recommandées.

#### 4.1.2 *Traitement substitutif*

Le traitement substitutif par la nicotine n'a d'effet significatif que s'il s'accompagne d'un soutien psychologique actif.

##### 4.1.2.1 *Gomme à mâcher à la nicotine*

Dans le cadre des consultations spécialisées d'aide au sevrage tabagique (s'adressant aux sujets demandeurs d'une aide), les taux de succès de la gomme à la nicotine sont significativement supérieurs à 6 et 12 mois par rapport au placebo (respectivement 27 % contre 18 % et 23 % contre 13 %). Cette différence n'est pas trouvée dans les essais menés en médecine générale. L'utilisation de gommes fortement dosées en nicotine (4 mg) augmente les taux de succès à 1 an. L'adaptation de la posologie de la gomme à la dépendance des fumeurs est recommandée car elle augmente le taux de succès du sevrage. 13 à 18 % des patients traités continuent d'utiliser la gomme après 1 an malgré les conseils d'arrêt.

##### 4.1.2.2 *Système transdermique*

D'apparition plus récente, nous ne disposons que de 2 études avec un suivi nettement supérieur à la durée du traitement, l'une à 6 mois (26 % d'abstention contre 12 % pour le timbre placebo) l'autre à 12 mois (17 % contre 4 %, puis à 24 mois 11,7 contre 2,8 %).

##### 4.1.2.3 *Spray nasal*

A 12 mois, 26 % des fumeurs sous spray actif sont abstinents contre 10 % sous spray placebo. Toutefois, 43 % des sujets sevrés utilisent encore le spray au 12ème mois, et les effets secondaires locaux, présents dans 80 % des cas, ont été jugés intolérables dans 20 % des cas.

#### 4.2 POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

L'état des connaissances actuelles suggère que l'on peut diminuer la gravité des BPCO par une réduction de la pollution atmosphérique. La maîtrise des sources d'émission des polluants, repose à la fois sur les pouvoirs publics, les industriels et les citoyens.

#### 4.3 INFECTIONS RESPIRATOIRES

##### 4.3.1 *Rôle de l'antibiothérapie des exacerbations dans la prévention de l'aggravation des BPCO*

L'antibiothérapie doit permettre de limiter le risque d'exacerbation respiratoire et donc l'augmentation de la mortalité, chez les malades présentant une exacerbation d'origine infectieuse et une insuffisance respiratoire. Dans ce cadre, les indications de mise en route d'une antibiothérapie sont traitées dans le chapitre « Traitement antibiotique des exacerbations ». Par ailleurs, aucune donnée ne suggère une influence de l'antibiothérapie lors des exacerbations sur le déclin du VEMS, déclin qui n'est pas modifié par la fréquence des exacerbations.

##### 4.3.2 *Antibioprophylaxie des exacerbations de BPCO*

Toutes les études sur le sujet sont anciennes, et la question des prophylaxies antibiotiques devrait probablement être reposée, et donner lieu à de nouvelles études.

C'est pourquoi l'antibioprophylaxie n'est pas, à l'heure actuelle et dans l'attente de ces études, recommandée.

##### 4.3.3 *Vaccinations*

La vaccination anti-grippale est recommandée. Son efficacité est admise dans la réduction des complications respiratoires des BPCO.

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée, mais son efficacité n'est pas démontrée dans les BPCO (tandis qu'elle l'est pour la prévention des pneumonies avec bactériémies).

##### 4.3.4 *Immunomodulateurs*

Les extraits bactériens (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, etc...) ayant des propriétés immunomodulatrices, n'ont pas d'activité curative.

Leur intérêt en prophylaxie des exacerbations infectieuses n'est pas suffisamment établi pour en proposer une utilisation large et ils ne sont donc pas recommandés.

#### 4.3.5 Aérosols d'antibiotiques

Les aérosols d'antibiotiques ne sont pas validés dans les BPCO, que ce soit à visée curative lors des surinfections, ou à visée préventive. Ils ne sont donc pas recommandés.

#### 4.4 ASPECTS SPÉCIFIQUES DE L'ADULTE : RISQUES PROFESSIONNELS

La prévention technique de l'exposition aux aérocontaminants est précisée dans le code du travail (Article L 230) et s'applique aux BPCO d'origine professionnelle. Les principales étapes sont :

1. L'identification des risques en fonction des secteurs professionnels concernés.
  2. L'évaluation avec notamment la mesure des concentrations à comparer aux valeurs moyennes d'exposition et aux valeurs limites d'exposition.
  3. La maîtrise des risques qui fait appel en priorité aux moyens collectifs de prévention (substitution des substances nocives, diminution de l'émission, ventilation adéquate...) puis à la prévention individuelle (masques, cagoules...).
- Une surveillance médicale adaptée doit être instaurée en fonction des risques d'exposition. Le reclassement des sujets atteints de BPCO peut être préconisé.

La responsabilité de cette prévention incombe à l'employeur. Mais sa mise en place implique l'ensemble des salariés, employeurs et médecins. Des échanges d'informations entre médecin traitant et médecin du travail, dans le respect du secret médical et du secret industriel, sont indispensables.

#### 4.5 ASPECTS SPÉCIFIQUES DE L'ENFANT

Pour la prévention des risques pédiatriques de survenue d'une BPCO chez l'adulte il est recommandé de :

1. Proscrire tout tabagisme actif ou passif chez la femme enceinte.
2. Lutter contre le tabagisme passif.
3. Développer les moyens de prévention du tabagisme actif chez les adolescents.
4. Traiter toute pneumonie, ou autre pathologie respiratoire basse, survenant précocément, surtout avant l'âge de 2 ans.
5. Lutter contre la prématurité.

#### 4.6. TRAITEMENT SUBSTITUTIF PAR 1-ANTITRYPSINE

Le traitement substitutif par 1-antitrypsine ne doit être prescrit qu'aux patients porteurs d'un déficit documenté en

1-antitrypsine dans le cadre d'essais cliniques de méthodologie rigoureuse.

### 5. Traitement des malades en état stable

#### 5.1 AGENTS PHARMACOLOGIQUES

##### 5.1.1 Bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs sont indiqués chez les patients porteurs d'une BPCO lorsqu'il existe une dyspnée.

Pour chaque malade, le choix du ou des bronchodilatateurs prescrits doit se baser sur son efficacité sur les symptômes et doit reposer sur les données suivantes : l'efficacité et la durée d'action des anticholinergiques sont au moins égales à celles des bêta-2-adrénergiques; les effets adverses des anticholinergiques sont moindres que ceux des bêta-2-adrénergiques; le délai d'action des anticholinergiques est plus long que celui des bêta-2-adrénergiques; les méthylxanthines ont un moins bon rapport efficacité/tolérance que les anticholinergiques et les bêta-2-adrénergiques; enfin sur un plan général la voie inhalée est celle qui bénéficie du meilleur rapport efficacité/tolérance.

En conséquence, la voie inhalée est préférable à la voie systémique chaque fois qu'elle est possible; une utilisation systématique continue de bronchodilatateurs inhalés peut être prescrite en cas de symptômes continus, le choix initial portant sur les anticholinergiques. En cas de symptômes variables, les bronchodilatateurs inhalés seront prescrits à la demande, le choix initial portant sur les bêta-2-adrénergiques. L'efficacité insuffisante d'un bronchodilatateur doit conduire à changer de classe thérapeutique ou/puis à les associer. En cas de symptômes à la fois continus et paroxystiques, les bêta-2-adrénergiques et les anticholinergiques peuvent être associés d'emblée. En cas de symptômes continus et d'efficacité des bêta-2-adrénergiques, les bêta-2-adrénergiques inhalés à longue durée d'action peuvent être proposés. Les méthylxanthines doivent être réservées aux échecs des bronchodilatateurs inhalés (seules ou en association avec eux).

La prescription de traitements inhalés implique d'éduquer le malade à l'utilisation du dispositif d'inhalation choisi et de vérifier régulièrement leur bonne utilisation. Pour certaines classes (bêta-2-adrénergiques, méthylxanthines), la voie orale peut être utilisée en cas d'impossibilité d'utiliser la voie inhalée.

##### 5.1.2 Corticostéroïdes

###### 5.1.2.1 Corticothérapie orale

La corticothérapie générale au long cours est source de multiples effets secondaires potentiellement graves dont des effets respiratoires délétères en cas de myopathie cortisonique. De plus aucun argument objectif ne la justifie dans le

cas général; son usage systématique n'est donc pas recommandé, même dans les cas les plus sévères.

Lorsqu'un tel traitement est envisagé, son efficacité symptomatique et fonctionnelle respiratoire à court terme doit être jugée après au moins 14 jours de traitement. Plusieurs mois sont nécessaires pour en apprécier l'effet sur le déclin du VEMS.

Toute prescription au long cours de corticostéroïdes oraux (instituée sur la base d'un bénéfice objectif à court terme) doit, du fait de ses dangers potentiels, être réévaluée périodiquement.

#### 5.1.1.2 Corticothérapie inhalée

Elle a un rôle très important dans l'asthme, mais sa place n'est pas clairement établie dans les BPCO.

Dans l'attente des études prospectives en cours, il n'y a donc pas d'argument pour la recommander systématiquement dans les BPCO.

Compte tenu des données actuelles, un tel traitement pourrait être proposé aux patients chez lesquels un bénéfice spirométrique à court terme d'une corticothérapie générale a été observé (quoique les réponses d'un patient donné à la corticothérapie inhalée et à la corticothérapie orale ne sont pas toujours superposables), aux patients présentant une obstruction spastique et aux formes sévères.

Une telle prescription doit être réévaluée après 3 mois puis périodiquement afin de ne pas poursuivre un traitement inutile.

#### 5.1.3 Mucomodificateurs

Les données scientifiques disponibles actuellement ne permettent pas de recommander l'utilisation des mucomodificateurs dans les BPCO. Cependant, la prise en compte d'améliorations symptomatiques rapportées par des malades sous mucomodificateurs peut conduire à les prescrire en tant que traitement de confort dans les bronchopathies chroniques. Il importe de souligner plusieurs restrictions à leur utilisation :

1. En cas d'obstruction bronchique, les mucomodificateurs ne sauraient en aucun cas remplacer les bronchodilatateurs.
2. Leur utilisation peut être limitée par la survenue d'effets indésirables digestifs.
3. Les aérosols de mucomodificateurs ne sont pas recommandés.
4. Il peut être nécessaire de leur associer une kinésithérapie de drainage bronchique.
5. Leur prescription doit être reconsidérée lorsqu'ils entraînent une augmentation du volume des expectorations, qui peut entraîner ou accroître un encombrement bronchique délétère.

#### 5.1.4 Antitussifs

Ils sont contre-indiqués dans les BPCO.

#### 5.1.5 Analeptiques respiratoires et produits apparentés

Les produits porteurs de propriétés analeptiques respiratoires stimulent la commande neurologique centrale de la ventilation; ce sont essentiellement le bismésilate d'almitrine, les méthylxanthines, et l'acétazolamide (un autre analeptique, le doxapram, n'est pas disponible en France). Les bénéfices des analeptiques respiratoires restent actuellement insuffisamment documentés dans la prise en charge des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs; ces agents n'ayant pas d'effet clinique actuellement démontré à long terme sur la survie ou la qualité de vie, ils ne peuvent être recommandés en routine chez les malades hypoxémiques, bien qu'un effet biologique favorable sur la PaO<sub>2</sub> soit observé chez certains malades. Ils ne doivent jamais être poursuivis en l'absence d'un tel effet biologique. La prescription doit, quoi qu'il en soit, respecter les règles de l'AMM, afin de limiter les risques d'effets secondaires.

#### 5.1.6 Associations médicamenteuses

##### 5.1.6.1 Traitement de l'insuffisance ventriculaire droite et de l'HTAP

La supplémentation en oxygène est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur la survie des BPCO présentant une insuffisance respiratoire sévère avec HTAP par vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

Chez les malades présentant un syndrome oedémateux lié à l'hypertension artérielle pulmonaire, les diurétiques doivent être utilisés avec prudence du fait des risques d'hypovolémie et, pour certains, d'alcalose métabolique réduisant la commande centrale de la ventilation.

Les digitaliques ne sont pas indiqués dans le traitement de l'insuffisance ventriculaire droite. En outre les troubles du rythme induits par ces agents sont plus fréquents lorsque le myocarde est hypoxique, ce qui doit conduire à les prescrire avec prudence en cas de cardiopathie associée pouvant justifier leur emploi.

Le bénéfice des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le traitement de l'IVD n'est pas démontré, de même que celui des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'HTAP.

##### 5.1.6.2 Troubles du sommeil, dépression et anxiété

Les malades atteints de BPCO souffrent fréquemment de troubles du sommeil, d'anxiété ou de dépression. Après analyse de ces symptômes, leur traitement doit privilégier

les agents les moins dépresseurs de la ventilation : antidépresseurs, certains hypnotiques et anxiolytiques (par exemple zolpidem, zopiclone, buspirone), neuroleptiques, antihistaminiques sédatifs. Les benzodiazépines et les barbituriques doivent être évités. Chez ces malades, la prescription de tels médicaments doit s'accompagner d'une surveillance clinique et gazométrique rapprochée, en particulier au cours des premiers jours de traitement. Une telle prescription doit être proscrite lors des exacerbations.

## 5.2 RÉHABILITATION. NUTRITION

### 5.2.1 Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation respiratoire prend en compte l'ensemble des répercussions de la pathologie par un programme personnalisé à chaque patient. Elle comporte à la fois l'éducation et la prise en compte de l'aspect psycho-social de la pathologie, le réentraînement à l'exercice, le désencombrement bronchique, les exercices ventilatoires, la prise en charge nutritionnelle. Son objectif principal est d'améliorer la qualité de vie des malades.

- L'éducation et la prise en charge psycho-sociale s'intéressent à la fois au retentissement psychologique de la maladie et à ses composantes sociales et économiques, et doivent toujours être proposées. Les programmes d'éducation doivent être multi-disciplinaires et s'intéresser à tous les aspects de la maladie. Cette prise en charge, bien que globale, doit être personnalisée de façon à sensibiliser et responsabiliser les patients. L'élaboration et la construction d'un programme impliquent la détermination d'objectifs clairs et réalistes nécessitant la prise en compte indissociable des projets de vie du patient et du projet de soin. Les patients doivent être éduqués à évaluer leur état respiratoire et fonctionnel, de façon à pouvoir contacter l'équipe médicale dès les premiers signes d'exacerbation de la maladie.

- Le réentraînement à l'exercice (cf. annexe 1) est considéré comme la pierre angulaire des programmes de réhabilitation respiratoire. A court et à moyen terme, il améliore la dyspnée, la tolérance à l'effort et la qualité de vie des patients, et ce, à tous les stades de gravité. Si le type et l'intensité des programmes sont bien codifiés, il convient de proposer des indicateurs d'intensité de l'effort à poursuivre par le patient pour conserver les bénéfices des programmes. Il est regrettable, compte tenu de ses effets bénéfiques, qu'il ne soit actuellement plus développé. Il doit être conseillé chez les patients dyspnéiques dont la BPCO est modérément sévère, ou sévère. Les patients les moins atteints doivent conserver ou exercer régulièrement une activité physique générale.

L'entraînement des muscles respiratoires et/ou des muscles des membres supérieurs n'est pas actuellement

recommandé en routine compte tenu de l'absence de bénéfice clinique démontré.

- Le désencombrement bronchique améliore la progression du mucus. Il est important pour la qualité de vie des patients. Les techniques les plus efficaces sont l'augmentation du flux expiratoire et la toux. L'apprentissage des techniques de désencombrement et le contrôle de leur utilisation effective sont utiles pour permettre aux patients d'acquérir une autonomie dans ce domaine.

Le désencombrement bronchique doit être proposé :

- lors des épisodes d'exacerbation de la maladie accompagnés d'une majoration de l'encombrement,

- quel que soit le niveau de gravité de la maladie, à chaque fois qu'il existe un encombrement bronchique avec difficultés d'évacuation des sécrétions bronchiques et/ou gêne respiratoire.

- Les exercices ventilatoires sont basés sur des positions améliorant le rendement mécanique du diaphragme et une modification du mode ventilatoire spontané du patient. Bien que discutés, ces exercices permettent dans un certain nombre de cas, d'améliorer la PaO<sub>2</sub> et de diminuer la PaCO<sub>2</sub> pendant l'application de la technique. Ils doivent être enseignés et pratiqués essentiellement par les patients dont l'hématose est perturbée, à condition de s'assurer des effets des exercices en contrôlant la saturation en oxygène du sang artériel, la dyspnée et l'absence de mouvements paradoxaux respiratoires.

### 5.2.2 Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle des BPCO (cf. annexe 2) a démontré son intérêt en cas de dénutrition ou de surcharge pondérale, et doit faire partie des programmes de réhabilitation respiratoire.

## 5.3 ASSISTANCE VENTILATOIRE ET RESPIRATOIRE AU LONG COURS

### 5.3.1 Oxygénothérapie à long terme

#### 5.3.1.1 Indications

L'indication de l'oxygénothérapie à long terme (OLT) repose sur les résultats d'au moins 2 mesures de la gazométrie artérielle à distance d'une exacerbation et à au moins trois semaines d'intervalle.

Ces conditions de stabilité n'excluent pas la possibilité de prescription d'une oxygénothérapie d'au moins 15 heures par jour pour une courte durée, à l'issue d'une exacerbation aiguë, en attendant le retour à la stabilité de la PaO<sub>2</sub>, et la confirmation de l'indication d'une OLT.

Chez le malade insuffisant respiratoire chronique, la prescription d'une oxygénothérapie discontinuée (quelques heures

par jour ou par semaine), ne repose sur aucune base scientifique, et doit être proscrite.

L'OLT est indiquée chez les sujets ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive lorsqu'à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale, c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie, la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant a montré :

- soit une  $\text{PaO}_2$  inférieure ou égale à 55 mmHg;
- soit une  $\text{PaO}_2$  comprise entre 56 et 59 mmHg, associée à un ou plusieurs des éléments suivants :
  - polyglobulie (hématocrite supérieur à 55 %),
  - signes cliniques de cœur pulmonaire chronique,
  - hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mmHg),
  - désaturation artérielle nocturne non apnéique (définie dans le paragraphe suivant), quel que soit le niveau de la  $\text{PaCO}_2$ .

Des enregistrements oxymétriques nocturnes simples sont généralement suffisants pour apprécier le degré de désaturation liée au sommeil. Un enregistrement polygraphique (voire polysomnographique) permet de déterminer l'origine apnéique ou non de désaturations. Il doit être systématiquement envisagé si l'on soupçonne un syndrome d'apnées obstructives associé à la BPCO. En cas de désaturations non apnéiques, une OLT est administrée durant la période du sommeil.

Le bénéfice d'une oxygénothérapie purement nocturne chez des sujets BPCO peu hypoxémiques le jour ( $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg) mais désaturateurs nocturnes (la meilleure définition étant sans doute représentée par le fait de passer plus de 30 % du temps d'enregistrement avec une  $\text{SaO}_2 < 90$  %), n'est pas démontrée à l'heure actuelle, que ce soit sur le plan du pronostic vital ou sur celui de l'amélioration hémodynamique pulmonaire. Ce type de traitement peut être envisagé dans des cas individuels, mais il n'y a pas de raison, à l'heure actuelle, de le rendre systématique.

Le bénéfice au long cours de l'oxygénothérapie administrée à l'effort, chez les patients ne désaturant qu'à l'exercice, n'est pas prouvé.

### 5.3.1.2 Modalités

Les concentrateurs (postes fixes) constituent la source d'oxygène la plus facile à installer et la plus économique. Les bouteilles d'oxygène gazeux sont trop encombrantes pour constituer la seule source d'OLT. L'oxygène liquide, plus coûteux, comporte un réservoir et des bouteilles de déambulation dont l'autonomie est supérieure à celle des bouteilles d'oxygène gazeux. Cette autonomie est accrue grâce à des systèmes économiseurs. De petites bouteilles

d'oxygène gazeux portables peuvent également permettre au patient équipé d'un concentrateur de déambuler avec l'oxygène. L'utilisation d'une telle « oxygénothérapie de déambulation » n'a pas d'impact prouvé sur l'espérance de vie, mais est associée à une meilleure qualité de vie (en terme d'activité hors du domicile) et à une meilleure observance du traitement. Ce bénéfice n'est observé que chez les malades capables de déambuler, faisant preuve d'une bonne compréhension du matériel portable et d'une acceptation de son principe. Il faut aussi préciser le danger de fumer à proximité d'une source d'oxygène. Sur le plan réglementaire, l'oxygène délivré par bouteilles est un médicament, contrairement à l'oxygène délivré par concentrateur.

Les lunettes nasales sont utilisées habituellement pour l'OLT. Un débit de 1,5 à 2 l/min est en général suffisant pour atteindre une  $\text{PaO}_2 \geq 8$  kPa (60 mmHg). Le débit doit être ajusté en fonction des résultats des gaz du sang et si possible de l'oxymétrie nocturne. Les systèmes économiseurs d' $\text{O}_2$  permettent une économie d'oxygène de 50 %. Actuellement ils sont incorporés aux réservoirs portatifs d'oxygénothérapie liquide afin d'accroître l'autonomie des malades. Le cathéter transtrachéal est réservé aux malades non correctement équilibrés avec les lunettes nasales (hauts débits, dyspnée majeure). Quel que soit le dispositif utilisé, l'adjonction d'un humidificateur n'est pas obligatoire.

L'espérance de vie étant proportionnelle à la durée quotidienne d'administration, la recommandation minimum quant à la durée de l'OLT est de 15 h/jour, le plus longtemps possible sur le nyctémère, incluant les heures de sommeil.

### 5.3.1.3 Surveillance

L'examen de référence pour la surveillance de l'OLT demeure la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant et sous oxygène. La valeur de l'oxymétrie transcutanée prise isolément est insuffisante dans l'optique de la surveillance de l'OLT. Une étude prospective contrôlée pour déterminer le rythme optimal de surveillance des malades sous OLT par la mesure des gaz du sang artériel est souhaitable. On peut conseiller un rythme minimum de surveillance bi-annuel par les gaz du sang artériel chez les malades cliniquement stables. Lorsque l'état clinique du malade se détériore, et/ou quand une dégradation de la  $\text{SaO}_2$  en air ambiant est constatée entre deux contrôles, une surveillance plus rapprochée est justifiée.

Chez les malades sous OLT, il convient de s'assurer de la bonne compréhension du malade, de sa capacité à utiliser l'appareillage, et de son observance. Cette dernière peut être mesurée par des dispositifs intégrés aux appareils.

### 5.3.2 Ventilation au long cours

#### 5.3.2.1 Ventilation invasive

Dans les insuffisances respiratoires restrictives d'origine neuromusculaire ou pariétale, la ventilation à domicile par trachéotomie en pression positive intermittente allonge la survie et améliore la qualité de vie. Elle apporte une correction durable de l'hypoventilation alvéolaire sans nécessité d'une oxygénothérapie associée.

Dans les BPCO, les résultats sont moins probants, tant en terme de durée de vie que de qualité de survie. De plus, par son caractère invasif, la trachéotomie retentit sur la qualité de vie et nécessite une éducation du patient et de l'entourage. Le traitement de référence des insuffisances respiratoires obstructives reste donc l'OLT. En l'absence de travaux ayant démontré sa supériorité sur l'OLT, la ventilation invasive à domicile est réservée aux échecs de l'oxygénothérapie avec poussées asphyxiques itératives ou impossibilité de contrôler une hypoventilation alvéolaire. Le plus souvent la ventilation à domicile est en fait mise en oeuvre en cas d'impossibilité de sevrage d'une ventilation invasive ou d'échec d'une ventilation non invasive bien conduite. Dans ce cas, la survie semble comparable à celle obtenue avec l'oxygénothérapie simple, pour des patients atteints de BPCO dont le degré de gravité est plus important.

#### 5.3.2.2 Ventilation non invasive

La ventilation non invasive (VNI) est effectuée de façon discontinuée à domicile à l'aide de masques nasaux standards ou moulés sur mesure, avec d'excellents résultats dans les insuffisances respiratoires d'origine pariétale ou neuromusculaire chez lesquelles elle peut différer, voire éviter, la trachéotomie. La VNI chronique peut se faire soit en mode contrôlé volumétrique classique, soit en aide inspiratoire. Il n'a pas été démontré à l'heure actuelle de supériorité d'une méthode par rapport à l'autre, le choix du respirateur étant souvent laissé à l'appréciation du prescripteur et du confort du patient.

En ce qui concerne les insuffisances respiratoires obstructives, il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve que la VNI au long cours soit supérieure à l'oxygénothérapie et qu'elle doive donc être proposée comme alternative à cette dernière. Une étude multicentrique européenne est en cours pour tenter de répondre à cette question. La VNI est actuellement proposée comme alternative à la trachéotomie quand l'oxygénothérapie ne suffit plus à maintenir un état stable ou comme solution d'attente de transplantation pulmonaire. L'expérience acquise par les essais ouverts montre cependant que certains sous-groupes de patients en sont probablement bénéficiaires (association obésité, BPCO et syndrome d'apnées du sommeil ou hypoventilation alvéolaire nocturne et patients présentant une importante hypo-

ventilation alvéolaire chronique limitant leur tolérance à l'oxygénothérapie de longue durée).

## 5.4 TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

### 5.4.1 Chirurgie et BPCO

La chirurgie thoracique (pour cancer le plus souvent) chez un patient atteint de BPCO expose à des complications fréquentes, surtout respiratoires, et à une mortalité non négligeable (5,5 % dans les pneumectomies) du fait du terrain tabagique (insuffisance respiratoire et lésions artérielles, coronaires et périphériques), d'une chimioradiothérapie néoadjuvante parfois, d'une ablation d'une partie du poumon par l'intervention et de douleurs limitant la ventilation du côté opéré, et gênant la toux en post opératoire. La chirurgie abdominale, quant à elle, altère transitoirement la fonction respiratoire.

C'est pourquoi un bilan comportant des EFR et des gaz du sang doit être systématique avant chirurgie thoracique ou abdominale haute.

Avant une résection pulmonaire, une évaluation du VEMS prévisible post-opératoire est réalisée:  $VEMS_{post-op} = VEMS_{pré-op} \times (1 - (\text{nb de segments fonctionnels réséqués} / \text{nb de segments total}))$ . Quand le VEMS prévisible post-opératoire est inférieur à 30 %, une exérèse réglée paraît trop dangereuse.

Dans les cas limites, on peut tenir compte du VR, de la  $PaO_2$ , de la  $PaCO_2$  ( $PCO_2 > 45\text{mmHg}$  ou  $PO_2 < 50\text{ mmHg}$  : risque majeur), de la scintigraphie pulmonaire, de la  $VO_2$  max, et du  $T_LCO$ .

Les données de la scintigraphie peuvent alors être utilisées pour le calcul du VEMS post-opératoire prédit : en cas de pneumectomie :  $(VEMS_{pré-op}) \times (\% \text{ de perfusion du poumon restant})$ ; en cas de lobectomie :  $1 - P \times (N1/N2)$  où  $P = \%$  de la fonction dans le poumon opéré,  $N1 =$  nombre de segments fonctionnels dans le lobe réséqué,  $N2 =$  nombre de segments fonctionnels dans le poumon opéré.

Une préparation avec arrêt du tabac, kinésithérapie, voire bronchodilatation et corticoïdes est souvent nécessaire. L'analgésie post-opératoire a fait de grands progrès. Par ailleurs, certains gestes sont maintenant proposés sous thoracoscopie vidéo-assistée.

### 5.4.2 Résection de bulles

Chez certains patients bronchitiques chroniques, surtout avec un emphysème centro-lobulaire, de volumineuses bulles peuvent être réséquées car elles compriment le poumon restant et le cœur. La résection de bulle libère le jeu diaphragmatique, diminue l'obstruction bronchique et le risque de pneumothorax.

Avant chirurgie de résection de bulle, un bilan détaillé pré-opératoire s'impose : EFR, fibroscopie bronchique, scanner thoracique (qui objective la compression parenchymateuse), gaz du sang à l'effort.

La mortalité de l'exérèse bulleuse est estimée à 4 % (fuites aériennes, surinfections bronchiques). L'amélioration du VEMS varie de + 10 % à + 50 % selon les séries, la survie à 5 ans est de 70 %. Les résultats dans les emphysèmes avec bronchite chronique, volontiers infectés ou hypercapniques, sont moins bons que dans l'emphysème pur. Enfin, le moment de l'intervention reste débattu (à un stade avancé de la maladie ou plus tôt ?).

### 5.4.3 Réduction de volume

La chirurgie de résection de volume (réduction de 20 à 30 % du volume pulmonaire par agrafages des territoires hypoperfusés) améliore significativement la sensation de dyspnée et la tolérance à l'exercice chez des patients distendus (CPT > 125 %) non sécrétants, insuffisants respiratoires (PaO<sub>2</sub> moyenne 60 mmHg, VEMS moyen 25 %, oxygéné-dépendance 1 fois sur 2). L'intervention est contre indiquée en cas d'hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> > 60 mmHg), d'HTAP (PAPm > 25 mmHg), de tabagisme persistant, de corticothérapie maintenue (> 15 mg/j). La scintigraphie doit objectiver des territoires hypoperfusés à réséquer. Les indications et les bénéfices de cette chirurgie restent à préciser.

### 5.4.4 Transplantation

Les transplantations monopulmonaires (possibles si les patients n'avaient pas de poussées infectieuses franches) et bipulmonaires séquentielles (deux monopulmonaires) ont, malgré un taux de complications bronchiques non négligeables (entre 4 et 26 %), supplanté actuellement la transplantation cardiopulmonaire, en particulier dans l'emphysème.

Les patients greffés sont exposés au risque de rejet aigu, de rejet chronique (destruction progressive du greffon se traduisant par un tableau de bronchiolite oblitérante), de maladies liées à l'immunodépression (cytomégalovirus, aspergillus, herpès, lymphome) et de toxicité médicamenteuse (ciclosporine : insuffisance rénale, HTA; corticoïdes : ostéoporose et amyotrophie).

Une surveillance rapprochée et astreignante est nécessaire. Le VEMS à 1 an est à 80 % de la théorique en bipulmonaire ou cardiopulmonaire, à 45 % en monopulmonaire, mais avec des possibilités à l'effort proches des bipulmonaires et des cardiopulmonaires.

La survie des 3 types de greffes est identique : 77 % à 1 an et 54 % à 4 ans. Ces résultats encore médiocres

doivent être comparés au pronostic vital spontané de la maladie chez ces patients atteints de BPCO sous O<sub>2</sub> continu. L'indication de la greffe doit être posée à un stade très avancé de la maladie, quand une réduction de volume n'est pas envisageable (bronchorrhée sévère, hypercapnie, absence d'hypovascularisation localisée, hypertension artérielle, hypoxémie trop sévère...) et si l'âge du patient et l'absence de pathologie associée autorisent le geste. Les greffons pulmonaires sont malheureusement rares et ces patients mis sur liste d'attente sont en concurrence avec d'autres patients souvent plus jeunes nécessitant également une transplantation (mucoviscidose, HTAP, fibrose pulmonaire).

## 6. Traitement des exacerbations

(voir figures pages S26 et S27)

### 6.1 TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX (HORS ANTIBIOTHÉRAPIE)

Le traitement médical des exacerbations aiguës des BPCO a pour but d'éviter le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique. La conduite du traitement doit être adaptée à la situation clinique de chaque malade. En cas de maintien à domicile une réévaluation dans les 48 heures est recommandée. L'existence de signes de gravité (cf. tableau chapitre 6.6) doit conduire à l'hospitalisation. Les modalités de prise en charge suivant la gravité et les signes d'alarme imposant la ventilation mécanique sont résumés dans les tableaux et figures du chapitre 6.6.

Les principes du traitement sont : réduire l'obstruction bronchique, traiter le facteur déclenchant et les facteurs éventuellement associés. Ses modalités dépendent de la gravité de la situation clinique (cf. chapitre 6.6).

- En cas d'exacerbation sans critères cliniques de gravité, la prise en charge initiale peut être assurée au domicile du patient (en vérifiant l'efficacité du traitement dans les 48 h). Le traitement fait appel en priorité aux bronchodilatateurs par voie inhalée :  $\beta_2$  agonistes et/ou anticholinergiques sous leur forme habituellement utilisée au cours du traitement de fond (aérosols-doseurs au mieux avec une chambre d'inhalation, poudres). La dose proposée peut varier de 12 à 24 bouffées/jour.

Une corticothérapie orale de courte durée (0,5-1 mg/kg) peut être proposée en cas de non amélioration rapide des symptômes.

La kinésithérapie de drainage bronchique est utile en cas d'encombrement bronchique important.

Le traitement du facteur déclenchant fait appel, si besoin, à une antibiothérapie, selon les modalités précisées au chapitre 6.2.

Les méthylxanthines n'ont pas de place dans le traitement ambulatoire des exacerbations.

- En cas d'exacerbation avec critères cliniques de gravité (v. ch. 6.6), la prise en charge doit être hospitalière. La présence de signes d'alarme (troubles de conscience, épuisement avec respiration paradoxale, choc), faisant craindre une menace immédiate du pronostic vital, impose la ventilation mécanique d'emblée en réanimation.

Dans les autres cas, le traitement médical est associé à l'oxygénothérapie nasale, voire à la ventilation non invasive (voir chapitre 6.5.2). Les bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes et/ou anticholinergiques sont au mieux administrés par nébulisation, permettant l'administration de fortes doses (5 mg de salbutamol, 10 mg de terbutaline, 0,5 mg d'ipratropium) de manière répétée. Les nébuliseurs ne doivent pas utiliser l'oxygène comme vecteur, du fait du risque d'hypercapnie lié au débit élevé de gaz nécessaire. Chez les malades sous ventilation artificielle, la voie IV est préférable.

La corticothérapie par voie générale est largement utilisée bien que son intérêt ne soit pas démontré (lorsqu'elle est prescrite, les doses employées doivent être équivalentes à 0,5 à 1 mg/kg/jour de prednisonne).

Les bases xanthiques peuvent être proposées en deuxième intention chez les patients ne répondant pas au traitement initial, mais ce point est discuté; leur utilisation éventuelle doit toujours être précédée par un dosage initial de la théophyllinémie afin de limiter le risque de toxicité.

Les modalités de prescription d'antibiotiques sont exposées plus loin. (cf. chapitre 6.2).

Le traitement des facteurs associés doit être méthodiquement considéré : correction d'anomalies métaboliques (alcalose induite par les diurétiques, hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie), diurétiques en cas d'inflation hydrosodée, saignée en cas d'hématocrite supérieur à 55-60 %. Le traitement d'autres facteurs déclenchants ou aggravants éventuels est systématique (cardiopathie, embolie pulmonaire, pathologie extra cardio-respiratoire). Le cas échéant, les intoxications médicamenteuses doivent faire l'objet d'un traitement par un antagoniste spécifique (flumazénil pour les benzodiazépines). La prise en charge nutritionnelle des patients ventilés artificiellement est détaillée en annexe 2.

Malgré l'absence de preuve formelle, l'héparinothérapie préventive est proposée, car elle pourrait permettre de réduire le risque de maladie thrombo-embolique veineuse chez les malades ventilés artificiellement.

## 6.2 TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES EXACERBATIONS DES BPCO

### 6.2.1 Origine infectieuse des exacerbations de BPCO

Le bénéfice de l'antibiothérapie dans les exacerbations des BPCO est mal établi et la littérature fait état de données contradictoires. Les obstacles à l'évaluation de leur intérêt sont d'ordre infectiologique (difficultés d'établir la place de

l'infection dans la genèse de l'exacerbation) et d'ordre nosologique (difficultés de classification des patients).

A ce jour l'on sait que :

- Toutes les exacerbations de BPCO ne sont pas d'origine infectieuse.

- Toutes les exacerbations d'origine infectieuse ne sont pas bactériennes : rôle des virus (rhino-virus, VRS ...).

- Les germes en cause sont variés : prédominant *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Moraxella catarrhalis*; mais aussi *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* dont la place reste à définir; voire les bacilles à Gram (-), et *Staphylococcus aureus* incriminés à l'origine de pneumopathies chez les malades atteints de BPCO.

- Les méthodes diagnostiques habituellement utilisées au cours des pneumopathies communautaires ne permettent pas, en général, de trancher formellement entre infection et colonisation (présente dans plus de 50 % des cas, hors des poussées) chez le patient atteint de BPCO.

### 6.2.2 Définition et gravité des exacerbations de BPCO

L'exacerbation désigne une « acutisation des symptômes de la BC ». A ce jour, les trois critères d'Anthonisen, associés ou non, paraissent les plus satisfaisants : augmentation du volume de l'expectoration, modification de l'expectoration devenant purulente, apparition ou majoration d'une dyspnée.

Dans un souci de simplification on distinguera (cf. chapitre Nosologie) :

- la bronchite chronique simple,
- la bronchite chronique avec syndrome ventilatoire obstructif,
- la bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire, c'est-à-dire hypoxémie de repos persistante.

Cette classification suppose que les patients atteints de bronchite chronique soient l'objet de bilans réguliers comportant une évaluation clinique (apparition d'une dyspnée d'effort et a fortiori de repos), mais aussi fonctionnelle respiratoire.

### 6.2.3 Indications de l'antibiothérapie selon les situations

Les situations cliniques diffèrent par la sévérité de la maladie sous jacente et la probabilité d'une infection. Sur ce dernier plan et en l'absence de données formelles, on peut proposer la graduation suivante, à partir des données sémiologiques :

*Origine infectieuse très probable* : Un ou plusieurs des éléments définissant l'exacerbation de BC (à savoir apparition ou aggravation d'une dyspnée, apparition ou augmentation de volume de l'expectoration, et/ou de sa purulence),

associé(s) à de la fièvre et/ou de nouvelles anomalies radiologiques évocatrices de pneumopathie,

*Origine infectieuse probable* : Un ou plusieurs des éléments définissant l'exacerbation de BC, associé(s) à une infection aiguë des voies aéro-digestives supérieures (rhinopharyngite, sinusite); ou bien, association des trois éléments définissant l'exacerbation de BC, compte tenu de l'efficacité observée d'une antibiothérapie dans cette circonstance précise,

*Origine infectieuse possible* : présence seulement de un ou deux des éléments définissant l'exacerbation.

A partir de cette graduation, et en fonction du stade de la BPCO sous-jacente, on peut proposer les recommandations suivantes en cas d'exacerbation de bronchite chronique :

Origine infectieuse de l'exacerbation	Bronchite chronique simple	Bronchite chronique obstructive	Bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire
Très probable	R	R	R
Probable	D	R	R
Possible	NR	D	R

R : antibiothérapie recommandée; NR : antibiothérapie non recommandée; D : antibiothérapie discutée.

#### 6.2.4 Intérêt des prélèvements

L'examen bactériologique des crachats (ECBC) est réservé à l'étude des situations d'échec. Sa prescription systématique n'est pas recommandée.

### 6.3 ANTIBIOTIQUES EN TRAITEMENT CURATIF : QUELS ANTIBIOTIQUES PRÉCONISER POUR QUELLE DURÉE ?

Ci-après sont listées les classes thérapeutiques recommandées en première ou seconde intention.

#### 6.3.1 En première intention

Les antibiotiques recommandés en première intention dans le traitement des exacerbations de BPCO sont indiqués dans la liste suivante. Leur choix respectif, en fonction de la situation clinique individuelle de chaque patient, ne peut pas faire l'objet de recommandations consensuelles en l'état actuel des connaissances. Ces antibiotiques sont :

- les amino-pénicillines,
- les céphalosporines de première génération orales,
- les macrolides et les familles apparentées, c'est-à-dire streptogramines et lincosamines,
- l'association amino-pénicillines + inhibiteurs de -lactamases et les céphalosporines de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> généra-

tion actives sur le pneumocoque et disponibles par voie orale, qui peuvent être envisagées du fait de la fréquence croissante des *Haemophilus influenzae* sécrétants de -lactamases.

Le choix entre ces classes thérapeutiques doit être fait selon la situation clinique et le germe suspecté. Les critères de ce choix méritent d'être évalués par des études cliniques.

#### 6.3.2 Autres molécules

Elles sont en principe réservées :

- aux échecs des traitements de première intention,
- aux exacerbations, avec infections récidivantes,
- aux terrains particulièrement fragiles.

Il s'agit de :

- lorsqu'elles n'ont pas déjà été utilisées en première intention :
  - associations d' amino-pénicillines et d'inhibiteurs de -lactamases,
  - céphalosporines de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération actives sur le pneumocoque et disponibles par voie orale,
  - fluoroquinolones,
  - traitements par voie parentérale (tous les traitements mentionnés ci-dessus présentant l'avantage majeur, en particulier en pratique de ville, d'être disponible par voie orale).

Pour mémoire, peuvent toujours être utilisés : les cyclines en tenant compte des résistances et le cotrimoxazole en tenant compte des résistances et de la toxicité.

#### 6.3.3 Durée du traitement antibiotique

Les durées habituelles varient entre 7 et 10 jours.

### 6.4 OXYGÉNOTHÉRAPIE DURANT LES EXACERBATIONS AIGÜES

Il est recommandé de réaliser une mesure des gaz du sang artériel chez les patients atteints de BPCO en période d'exacerbation avant la mise sous oxygénothérapie. Le but du traitement est d'augmenter la SpO<sub>2</sub> jusqu'à un niveau 90 % et/ou la PaO<sub>2</sub> à un niveau 8 kPa (60 mmHg) sans élever la PaCO<sub>2</sub> de façon trop importante ni entraîner une acidose majeure. Les masques avec Venturi représentent la méthode la plus fiable pour délivrer une FIO<sub>2</sub> précise. Les réglages de la FIO<sub>2</sub> habituels sont de 24, 28, 31, 35 et 40 %. Les lunettes nasales sont cependant utilisables, en sachant que la FIO<sub>2</sub> réelle dépend du type de respiration du malade (buccale ou nasale) et de son mode ventilatoire (rythme et volume courant). L'administration d'oxygène doit commencer à un faible débit. La FIO<sub>2</sub> donnée par des lunettes nasales peut être évaluée très approximativement par la formule : FIO<sub>2</sub> = 20 % + (4 × débit d'O<sub>2</sub>).

Les gaz du sang artériel doivent être surveillés régulièrement, les doses d'oxygène étant ajustées jusqu'à ce que le but soit atteint. Un délai de 20 à 30 minutes peut être nécessaire pour atteindre un état stable après un changement de  $\text{FIO}_2$ . Il est donc inutile de réaliser des gaz du sang à des intervalles plus fréquents. En général, les patients recevant de l'oxygène à un débit juste suffisant pour amener la  $\text{PaO}_2$  à 60 mmHg ne présentent pas d'hypercapnie majeure ou d'acidose respiratoire aiguë. Si une oxygénation adéquate ne peut être obtenue sans une acidose respiratoire progressive, une ventilation mécanique doit être discutée.

Au décours de l'exacerbation, le patient doit parfois retourner à son domicile avec une oxygénothérapie, l'hypoxémie liée à l'exacerbation mettant plusieurs semaines à se corriger. L'institution d'une oxygénothérapie au long terme devra alors reposer sur des gazométries effectuées à distance de l'épisode aigu (voir chapitre « oxygénothérapie à long terme »).

## 6.5 TRAITEMENT INSTRUMENTAL DES EXACERBATIONS

### 6.5.1 Ventilation invasive

Traitement le plus efficace des exacerbations des BPCO, la ventilation mécanique est mise en oeuvre en cas d'échec du traitement médicamenteux associé à la kinésithérapie et à l'oxygénothérapie. L'indication est portée en cas de persistance ou d'aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie avec acidose non compensée, ou bien avant ce stade si apparaissent des signes cliniques de mauvaise tolérance (troubles de conscience, état de choc, troubles de déglutition, pathologie chirurgicale aiguë, etc...). Compte tenu de son importance, la décision de ventilation invasive — et a fortiori de trachéotomie — doit également être discutée en fonction des données éthiques tenant compte de l'avis du malade et de son entourage. Le traitement de référence est la ventilation dite en pression positive intermittente (PPI) sur sonde d'intubation endotrachéale, pratiquée en milieu de réanimation. Il n'existe pas de critère absolu d'intubation, l'indication étant fondée sur une appréciation de l'examen clinique et des examens paracliniques (gazométrie artérielle) qui fait grandement appel à l'expérience du praticien (v. ch. 6.6). Le patient est maintenu sous ventilation endotrachéale jusqu'au sevrage complet, c'est-à-dire jusqu'à l'extubation qu'autorise la constatation de gaz du sang stables en ventilation spontanée, sans rechute de l'acidose hypercapnique. L'intubation et l'immobilisation qu'elle impose en font une technique exposant le patient à diverses complications (infections nosocomiales, hémorragie digestive, complications de décubitus). Malgré leur prévention, la mortalité due à ces dernières est lourde. Il faut y ajouter la morbidité tardive en rapport avec les sténoses trachéales post-intubation qui grèvent le pronostic fonctionnel.

### 6.5.2 Ventilation non invasive (VNI)

Pour les raisons invoquées ci-dessus, se sont développées ces dernières années les techniques de ventilation non invasives au masque. Deux modes ventilatoires sont en concurrence sur ce type d'indication destiné à retarder, et si possible éviter, l'intubation :

1. La ventilation assistée contrôlée.
2. La ventilation en aide inspiratoire (AI), qui permet le maintien d'une ventilation spontanée « assistée » en pression.

Les indications sont celles de la ventilation invasive. Les troubles de la conscience de la déglutition ou l'existence d'une pathologie générale associée constituent une contre-indication. La surveillance de la VNI doit être rigoureuse en raison du risque d'échec devant conduire à l'intubation. La ventilation est administrée à l'aide d'un masque nasal ou mieux facial, afin de minimiser les fuites buccales. On peut administrer cette ventilation en séances discontinues ou continues. Elle nécessite une grande expérience pratique de l'équipe soignante, la mise en place correcte du masque et sa tolérance par le patient étant des points essentiels. Le succès de ce type de ventilation peut en général être prédit au bout de quelques heures de pratique si la dyspnée et les gaz du sang (capnie) s'améliorent. Ce type de ventilation évite les complications de la ventilation invasive et raccourcit la durée de séjour en réanimation. Les complications sont surtout constituées par les fuites gazeuses (conjonctivite), l'insufflation digestive et surtout les érosions faciales (racine du nez) dues à l'application des masques. L'échec de la ventilation non invasive par excès de fuites entraînant une hypoventilation ou par capture des centres respiratoires responsable de l'apparition d'apnées doit conduire à la ventilation invasive.

## 6.6 SYNTHÈSE SUR LES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS

Les figures et tableaux ci-après résument les modalités de la prise en charge selon la gravité.

### CRITÈRES DE GRAVITÉ DES EXACERBATIONS DE BPCO

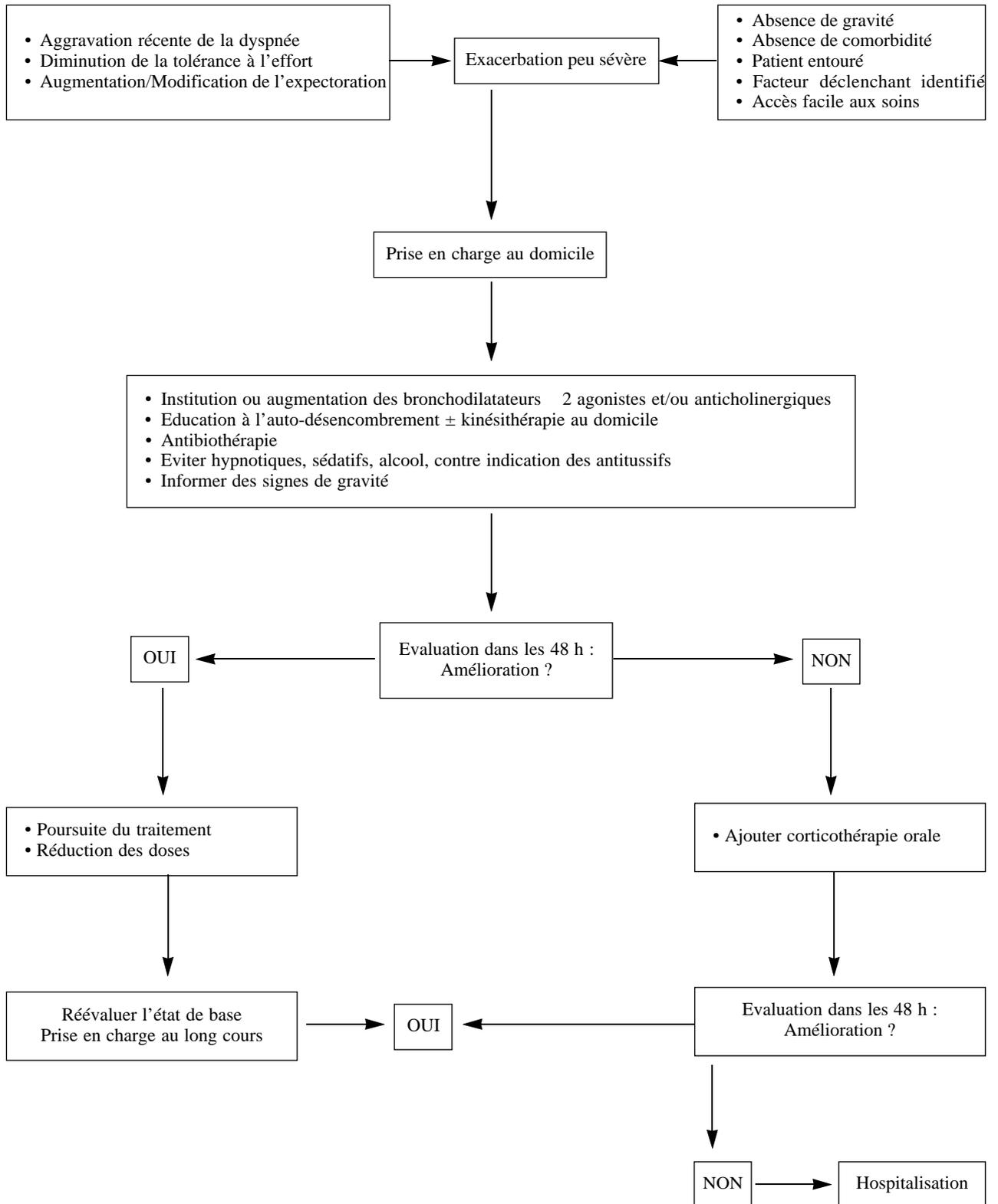
#### Histoire de la maladie :

- Oxygénothérapie à long terme.
- Comorbidité : cardiopathie gauche, alcoolisme, atteinte neurologique.

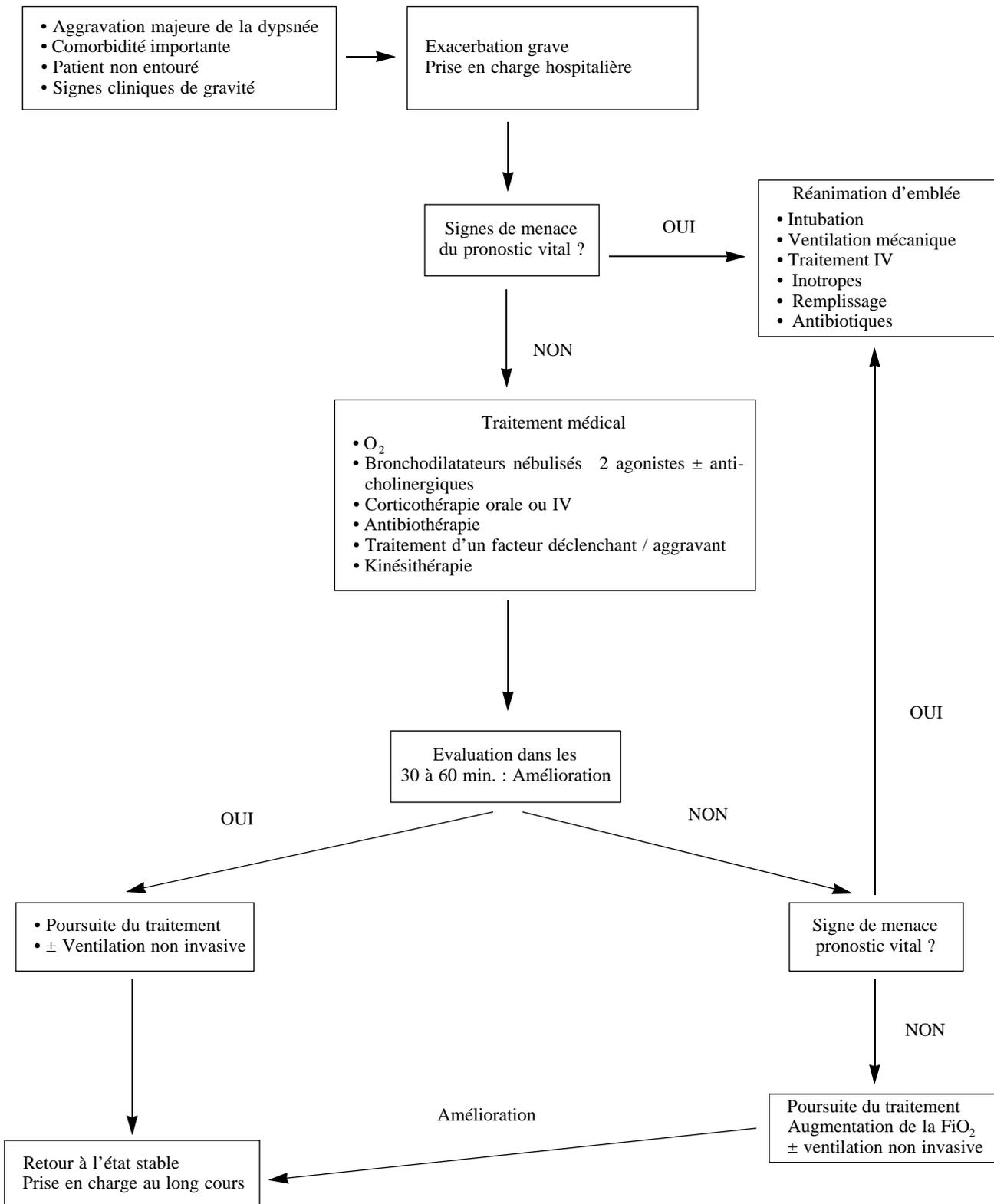
#### Clinique :

- Température > à 38,5 °C.
- Œdèmes des membres inférieurs.

« MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS AIGÜES DES BPCO SANS CRITÈRES DE GRAVITÉ »



## « PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS AIGUËS DES BPCO AVEC CRITÈRES DE GRAVITÉ »



- Fréquence respiratoire > 25/mn.
- Fréquence cardiaque > 110/mn.
- Cyanose qui s'aggrave.
- Utilisation des muscles respiratoires accessoires.
- Diminution de la vigilance.
- Troubles récents des fonctions supérieures.

#### Débit expiratoire de pointe :

- Valeur < 100 l/mn.

#### Gaz du sang à l'air :

Aggravation dont l'importance doit être appréciée par rapport aux valeurs de base; en cas de gaz du sang peu perturbés auparavant, les signes de gravité sont :

- $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg.
- $\text{SaO}_2 < 90$  %.
- $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg.

#### SIGNES D'ALARME IMPOSANT LA VENTILATION MÉCANIQUE

##### Cliniques

- Troubles de conscience : confusion, somnolence ou coma.
- Epuisement respiratoire : respiration abdominale paradoxale, toux inefficace.
- Signes de choc.

##### Gazométriques

Ces critères dépendent des valeurs de base; en cas de gaz du sang peu perturbés auparavant, les signes imposant la ventilation mécanique sont :

- $\text{PaO}_2 < 45$  mmHg.
- $\text{PaCO}_2 > 70$  mmHg.
- $\text{pH} < 7,30$ .

Absence d'amélioration rapide malgré l'oxygénothérapie.

#### ANNEXE 1 : PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE D'UN PROGRAMME DE RÉENTRAÎNEMENT À L'EXERCICE

##### Prescription

Il faut pratiquer une activité physique de type endurance (vélo, marche ...) 45 minutes par jour, 3 fois par semaine, le plus longtemps possible. L'entraînement se fait à une fréquence cardiaque correspondant à une intensité située entre deux bornes métaboliques : le seuil ventilatoire et la  $\text{VO}_2$  max. Chez les BPCO, le niveau recommandé est celui du seuil ventilatoire.

L'épreuve d'effort permettant de prescrire le niveau d'intensité d'exercice doit être individualisée, exhaustive, à charge croissante sur cycloergomètre avec mesure des paramètres cardio-respiratoires. En dehors des paramètres courants, on mesure : les **gaz du sang** et la saturation par oxymètre de pouls lors de la première épreuve d'effort. La seule saturation pour les autres. La **dyspnée**, signe majeur anxiogène des BPCO, doit être absolument évaluée

par une échelle de Borg ou une échelle visuelle analogique. Elle permet de déterminer le seuil d'apparition de la dyspnée, habituellement au même niveau que le seuil anaérobie. L'ECG doit être suivi, à la recherche de troubles du rythme sévères.

En l'absence de matériel d'ergospirométrie, il est nécessaire de faire une épreuve d'effort à charge croissante et de déterminer la fréquence cardiaque à laquelle apparaît la dyspnée. Le réentraînement est alors conduit à ce niveau.

##### Surveillance

En cours de réentraînement, il faut surveiller : La  $\text{SaO}_2$  qui doit rester à 90 %, l'ECG qui doit être suivi en début de réentraînement chez le malade à risque cardiaque.

Toujours au cours du réentraînement, le contrôle de l'efficacité de celui-ci doit se faire par le **test de marche de 6 minutes**. Il permet de mesurer l'évolution du périmètre de marche, de la fréquence cardiaque et de la dyspnée. Il peut être réalisé tous les 15 jours. L'**épreuve d'effort** n'a pas besoin d'être réalisée en cours d'entraînement.

A la fin de la session formelle de réentraînement (entre 1 et 2 mois), il est recommandé de réaliser un test de marche de 6 minutes, pour évaluer les effets de celui-ci en termes de modifications de la dyspnée d'effort et de la tolérance à l'exercice; une épreuve d'effort à charge croissante peut être pratiquée.

A distance du réentraînement, une épreuve d'effort par an peut être réalisée.

#### ANNEXE 2 : PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

##### Évaluation de l'état nutritionnel

La dénutrition des patients atteints de BPCO est habituellement définie par une diminution du poids corporel, mais il n'y a pas de consensus sur le critère affirmant la dénutrition: poids corporel inférieur à 90% du poids idéal, indice de masse corporelle inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup> ou perte de poids récente de plus de 5 à 10 %. Chez les patients atteints de BPCO en exacerbation aiguë, une altération de l'état nutritionnel peut être observée malgré un poids corporel normal, en raison de la rétention hydrosodée associée.

Le dosage des taux plasmatiques de certaines protéines viscérales (albumine, pré-albumine, protéine vectrice du rétinol et transferrine) a un intérêt très limité. Les mesures anthropométriques (plis cutanés, circonférence musculaire brachiale) et l'impédancemétrie bio-électrique permettent d'affiner l'appréciation de l'état nutritionnel, mais ne sont pas encore formellement validées chez les patients atteints de BPCO. Aucun indice nutritionnel multiparamétrique n'a été évalué chez ces patients.

##### Prise en charge nutritionnelle des patients en état stable

La supplémentation orale est la méthode la plus utilisée, et peut entraîner, chez les patients atteints de BPCO dénutris, une amélioration de l'état nutritionnel, de la performance des muscles respiratoires et squelettiques périphériques, de la tolérance à l'effort et de l'état immunitaire. Ces effets favorables ne sont observés que si la supplémentation orale permet d'augmenter l'apport calorique total d'au moins 30 %, pendant plusieurs mois. La tolérance ventilatoire de la supplémentation orale est habituellement bonne. Il n'est pas démontré que l'utilisation de suppléments oraux à prédominance lipidique ait un effet favorable sur les échanges gazeux et la tolérance à l'effort.

L'intérêt de l'hormone de croissance, des stéroïdes anabolisants ou de l'alpha-céto-glutarate d'ornithine n'est pas encore démontré chez les patients atteints de BPCO dénutris.

La nutrition parentérale prolongée n'est pas indiquée chez les patients atteints de BPCO dénutris puisque leur absorption intestinale est normale.

La nutrition entérale artificielle prolongée n'a jamais été évaluée chez ces patients. Elle pourrait théoriquement être indiquée en cas de dénutrition sévère non améliorée par la supplémentation orale, en particulier chez les patients en attente d'une transplantation pulmonaire.

#### *Support nutritionnel des patients en exacerbation aiguë ventilés artificiellement*

La nutrition entérale artificielle est la méthode de choix, éventuellement associée à une nutrition parentérale de complément.

L'apport énergétique dépend de l'objectif de la nutrition artificielle. S'il s'agit simplement de préserver la masse maigre d'un patient non ou peu dénutri, un apport calorique quotidien égal à 1,5 fois le métabolisme basal théorique (calculé à partir de l'équation de Harris-Benedict qui tient compte du sexe, de l'âge, du poids et de la taille) est suffisant pour maintenir un bilan azoté positif; l'utilisation d'une nutrition à prédominance lipidique n'a pas d'intérêt, car elle ne permet pas de réduire de façon significative la production de CO<sub>2</sub>.

Si le but de la nutrition artificielle est d'améliorer la force et l'endurance des muscles respiratoires chez un patient sévèrement dénutri et difficile à sevrer du ventilateur, il faut probablement utiliser un apport calorique plus important, égal à au moins deux fois le métabolisme basal théorique; l'utilisation d'une nutrition à prédominance lipidique permet, en cas d'apport calorique élevé, de réduire d'environ 20 % la production de CO<sub>2</sub>. Cependant les effets bénéfiques d'une nutrition à prédominance lipidique sur le sevrage

de l'assistance ventilatoire, demandent à être démontrés chez les patients atteints de BPCO.

L'apport protidique recommandé est classique: 1g d'azote pour 150 Kcal. L'intérêt des solutés d'acides aminés enrichis en acides aminés ramifiés n'est pas démontré chez ces patients.

#### *Évaluation de la prise en charge*

Chez les patients en état stable, les paramètres utilisés sont le poids corporel, les plis cutanés, le périmètre musculaire brachial. Il est souhaitable d'y associer des paramètres estimant la fonction musculaire (pressions inspiratoire et expiratoire maximales, force manuelle de serrement) et la tolérance à l'effort (test de marche). L'impédancemétrie bio-électrique devrait permettre d'apprécier de façon plus fine l'influence de la renutrition sur les compartiments corporels, mais des études de validation sont encore nécessaires.

Chez les patients en exacerbation aiguë, la mesure du poids corporel et des autres paramètres anthropométriques n'a pas d'intérêt pour évaluer l'efficacité du support nutritionnel. La méthode la plus utile est la détermination quotidienne du bilan azoté. Le dosage répété du taux plasmatique des protéines viscérales à demi-vie brève (pré-albumine et protéine vectrice du rétinol) peut avoir un intérêt, mais à condition d'être couplé au dosage d'une protéine inflammatoire (C Reactive Protein ou orosomucoïde).

#### *Réduction pondérale*

Chez un patient atteint de BPCO ayant une surcharge pondérale, la réduction pondérale peut entraîner une amélioration de la tolérance à l'effort et des altérations des gaz du sang artériel. Son association avec le réentraînement à l'effort potentialise les effets des deux thérapeutiques.



## Lexique

1-AT : 1-antitrypsine	ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation
AI : aide inspiratoire	IVG, IVD : insuffisance ventriculaire gauche / droite
ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale	OLT : oxygénothérapie à long terme
ANTADIR : Association Nationale pour le Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires	PI/Emax : pression inspiratoire ou expiratoire maximale mesurée à la bouche
ATS : American Thoracic Society	PaO <sub>2</sub> : pression partielle artérielle en oxygène
BC : bronchite chronique	PaCO <sub>2</sub> : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive	PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne
CV : capacité vitale	PEEP : positive end expiratory pressure
CVF : capacité vitale forcée	PPI : pression positive intermittente
CVL : capacité vitale lente	PRR : programme de réhabilitation respiratoire
CRF : capacité résiduelle fonctionnelle	RGO : reflux gastro-œsophagien
CPT : capacité pulmonaire totale	RMO : références médicales opposables
CCML : Centre Chirurgical Marie Lannelongue	SpO <sub>2</sub> : saturation artérielle en oxygène mesurée par oxymétrie pulsée
DDB : dilatation des bronches	SAS : syndrome d'apnée du sommeil
DEP : débit expiratoire de pointe	SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil
ECBC : examen cyto-bactériologique des crachats	SF : signes fonctionnels
EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires	SVO : syndrome ventilatoire obstructif
ECG : électrocardiogramme	T <sub>L</sub> CO : capacité de transfert de l'oxyde de carbone
ERS : European Respiratory Society	TP : tabagisme passif
FIO <sub>2</sub> : fraction d'oxygène dans l'air inspiré	TBP : transplantation bi-pulmonaire
FMC : formation médicale continue	TCP : transplantation cardio-pulmonaire
Gazo : gazométrie artérielle	TVP : transplantation uni-pulmonaire
Hb : hémoglobine	VA : Veterans Administration
HbCO : pourcentage d'hémoglobine liée à du monoxyde de carbone	VCO <sub>2</sub> : débit de production de CO <sub>2</sub>
HRB : hyperréactivité bronchique	VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire	VNI : ventilation non invasive
HTAPP : HTAP primitive	VO <sub>2</sub> : débit de consommation d'oxygène
IRC : insuffisance respiratoire chronique	VR : volume résiduel

## Argumentaires

### I. Nosologie

#### 1. DÉFINITIONS

La bronchite chronique est définie par l'existence d'une toux chronique, productive, 3 mois par an, au moins 2 années consécutives, sans individualisation d'autre(s) cause(s) de toux chronique [1]; il s'agit donc d'une définition clinique. Le principal facteur reconnu d'induction/entretien de la bronchite chronique est le tabagisme. La bronchite chronique simple ou non-obstructive ne s'accompagne pas de limitation des débits aériens détectable aux épreuves fonctionnelles respiratoires. Dans les formes obstructives, la limitation des débits aériens résulte de l'association de lésions bronchiolaires et d'un emphysème centrolobulaire.

L'emphysème est défini par un élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales, associé à une destruction des parois alvéolaires, sans fibrose pulmonaire [2]. Il s'agit d'une définition anatomique. In vivo, les examens les plus performants pour le diagnostic d'emphysème sont les épreuves fonctionnelles respiratoires (coefficient de diffusion du CO en particulier) et l'imagerie pulmonaire (tomodensitométrie en coupes fines en particulier). On distingue l'emphysème centrolobulaire compliquant une bronchite chronique et l'emphysème panlobulaire où la destruction du parenchyme pulmonaire ne s'accompagne pas de lésions bronchiolaires. Le développement de l'emphysème panlobulaire est favorisé par un déficit congénital en antiprotéases (1-antitrypsine). Toutes les formes d'emphysème ne sont pas classables.

L'asthme n'est pas reconnu par une définition univoque. Il s'agit d'une entité pathologique comportant un état inflammatoire de la muqueuse bronchique, une sensibilité excessive des voies aériennes à des stimuli divers (hyperréactivité bronchique) et un syndrome ventilatoire obstructif, fluctuant, réversible spontanément et/ou sous l'action de bronchodilatateurs et/ou de corticoïdes. Des recommandations internationales ont élaboré des critères cliniques et fonctionnels respiratoires permettant de mesurer la sévérité de l'asthme, de proposer des traitements appropriés et d'organiser la surveillance des patients [3, 4]. Dans certaines formes d'asthme chronique, il existe, indépendamment des

phases paroxystiques, un syndrome ventilatoire obstructif permanent.

La dyspnée est un symptôme qui ne reconnaît pas de définition univoque; une description approchée serait la perception anormale de la ventilation par le patient, associée ou non à un inconfort respiratoire. Son mécanisme est complexe et ses causes ne se limitent pas au système respiratoire [5].

Les exacerbations de bronchite chronique n'ont pas fait l'objet d'une définition précise. L'usage est de se référer aux critères d'Anthonisen [6] : augmentation de volume de l'expectoration, modification de l'expectoration devenant « purulente », apparition ou majoration d'une dyspnée. Toutes les exacerbations de bronchite chronique ne sont pas d'origine infectieuse [7, 8]. La production chronique d'une expectoration purulente ou la récurrence de bronchites doivent faire évoquer le diagnostic de dilatation des bronches; la confirmation du diagnostic est apportée par l'examen tomodensitométrique des poumons [9]. Cette entité pathologique est distincte de la bronchite chronique.

#### 2. LE GROUPE DES BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES OBSTRUCTIVES (BPCO) : DISCUSSION NOSOLOGIQUE

Le terme BPCO se réfère à un état pathologique caractérisé par une limitation chronique des débits aériens et le plus souvent par une accélération du déclin du VEMS. Les renseignements fournis par le recueil de la symptomatologie et l'examen clinique ont une sensibilité insuffisante pour détecter les formes mineures de syndrome ventilatoire obstructif et pour en quantifier l'importance, toutes formes confondues [10].

De nombreuses maladies bronchiques ou pulmonaires peuvent comporter, au cours de leur évolution, une limitation chronique des débits aériens. On convient d'exclure du domaine des BPCO toutes les affections bien individualisées aux plans cliniques, radiologiques, anatomiques et physiopathologiques.

Le domaine de définition des BPCO inclut donc, en première approche :

- les formes obstructives de bronchite chronique;
- les emphysèmes, sauf les emphysèmes paracatriciaux;

— éventuellement certaines formes chroniques d'asthme comportant une symptomatologie de bronchite chronique.

La distinction entre asthme chronique et BPCO fait l'objet d'un débat : l'hypothèse hollandaise [11] stipule qu'il existe une prédisposition génétique au développement d'une limitation chronique des débits aériens, contrôlant de façon distincte l'hyperréactivité bronchique non spécifique et l'atopie. Le phénotype terminal dépendrait de facteurs intra-individuels, environnementaux, et des conséquences sur l'appareil bronchopulmonaire d'événements pathologiques intercurrents, infectieux en particulier [12]. Cette hypothèse conçoit donc asthme et bronchite chronique obstructive comme deux variantes d'une même maladie.

La conception classique [13] consiste à distinguer l'asthme des autres bronchopathies chroniques obstructives (essentiellement post-tabagiques) tout en admettant l'existence de BPCO avec fluctuation spontanée de la limitation des débits aériens. Chez un nombre restreint de patients, il peut être impossible de distinguer un asthme ancien, bronchorrhéique, avec un syndrome ventilatoire obstructif permanent, partiellement réversible, et une BPCO, également bronchorrhéique avec hyperréactivité bronchique et instabilité du syndrome ventilatoire obstructif. Ces formes de bronchopathie chronique ne sont pas classables.

Cependant, ce débat demeure théorique. En pratique, le praticien amené à prendre en charge un patient porteur d'une bronchopneumopathie chronique ne doit pas :

1. Méconnaître une limitation chronique des débits aériens.

2. Méconnaître la réversibilité de cette limitation.

Ainsi :

— La chronicité des symptômes tels que bronchorrhée, toux, dyspnée, implique la pratique d'une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR).

— La mise en évidence d'une limitation des débits aériens doit être complétée par une recherche de sa réversibilité pharmacologique : le débat nosologique s'efface derrière cette nécessité.

### 3. DÉCLIN FONCTIONNEL RESPIRATOIRE DANS LES BPCO

Le déclin annuel moyen du VEMS dans la population générale (hommes et femmes) asymptomatique (toutes catégories d'habitudes tabagiques confondues) est de l'ordre de 30 ml par année [14]; il est de l'ordre de 8 à 20 ml dans le sous-groupe des non fumeurs [15]. Chez les fumeurs actifs, le déclin annuel moyen est de l'ordre de 60 ml par année [16].

Les bronchopathes chroniques obstructifs ont un déclin annuel de l'ordre de 50 à 60 ml par année; le déclin est fonction de la gravité du syndrome ventilatoire obstructif [17].

Les déficients en  $\alpha$ -1-antitrypsine de type MZ ou ZZ présentent un déclin annuel supérieur à 70 ml si leur anamnèse familiale fait état de troubles respiratoires [18].

En présence d'une hyperréactivité bronchique pharmacologique, le déclin annuel moyen est augmenté, autant dans la population générale que chez les bronchiteux chroniques [19].

Chez les malades présentant un SVO chronique, la prescription de bronchodilatateurs (ipratropium ou  $\beta$ -2 stimulants) ou de béclométhasone ne semble pas avoir d'effet sur le déclin annuel moyen de ces malades [16, 20]. Des études sont en cours pour apprécier ce dernier point.

## II. Épidémiologie

### 1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

#### 1.1 Quelle est la prévalence de la maladie ?

La prévalence des BPCO est estimée en France à 2 500 000 personnes. Faute de données épidémiologiques fiables, ce chiffre correspond aux sujets tabagiques rapportant des symptômes de bronchite chronique. Un tiers environ de ces sujets présente un SVO, et 20 % environ ont une hypoxémie de repos [21].

Définir correctement la prévalence oblige à définir précisément le cadre de la maladie. En éliminant la dilatation des bronches et l'asthme, en particulier parce que ces affections posent des problèmes spécifiques, on limite le cadre des bronchopneumopathies chroniques à la bronchite chronique et à l'emphysème.

Le diagnostic de bronchite chronique repose sur la présence d'une expectoration observée au moins 3 mois par an et 2 années consécutives : il n'est pas nécessaire d'insister sur le caractère arbitraire de cette définition qui n'a véritablement qu'une valeur épidémiologique.

À l'opposé de cette définition clinique, l'emphysème a une définition anatomique : dilatation avec destruction des espaces aériens situés au delà de la bronchiole terminale. Une telle définition implique que du vivant du patient, l'affection ne puisse être diagnostiquée que sur des documents radiographiques dont la précision (coupe tomographique par exemple) conditionne l'acuité du diagnostic.

Ces bronchopneumopathies chroniques doivent, pour être retenues dans le cadre des bronchopneumopathies chroniques obstructives, s'accompagner d'un SVO.

L'accord est fait sur l'utilisation à des fins épidémiologiques de la simple spirométrie associant VEMS et Capacité Vitale, la diminution du rapport VEMS/CV définissant l'existence d'un syndrome ventilatoire obstructif.

On voit d'emblée les difficultés :

- L'expérience quotidienne montre qu'il n'est pas facile de recueillir par l'interrogatoire la notion d'une expectora-

tion chronique : on utilise, pour ce faire, des questionnaires standardisés et validés.

- L'absence d'expectoration ne signifie pas que le sujet interrogé n'ait pas de syndrome ventilatoire obstructif : 20 % des sujets porteurs d'un syndrome ventilatoire obstructif n'expectorent pas.

- Les causes d'expectoration chronique ne se résument pas aux bronchopneumopathies chroniques obstructives : il est donc nécessaire d'éliminer d'autres étiologies pouvant prêter à confusion.

- Devant l'existence d'un syndrome ventilatoire obstructif, il faut affirmer son caractère non ou peu réversible, pour ne pas induire une confusion avec l'asthme.

Même limitée à ces deux éléments, l'interrogatoire et la mesure du souffle par spirométrie, une enquête sur la prévalence des bronchopneumopathies chroniques obstructives devra se concentrer sur des populations ciblées : sujets d'une même tranche d'âge, de même sexe, appartenant à une même communauté géographique ou professionnelle et comparables par l'exposition aux agresseurs respiratoires (tabac en particulier).

Ceci explique que depuis le début des années 60 une trentaine d'études seulement aient été publiées; elles portent habituellement sur plusieurs milliers de personnes. Les résultats n'ont de signification que pour la population considérée.

Donnons quelques exemples : pour la tranche d'âge 25-74 ans, la prévalence de la bronchite chronique était de 4,5 % dans une population féminine de la Colombie Britannique (1963), de 18,4 % dans une population masculine du New Hampshire (1961); dans notre pays, elle a été estimée à 3 % dans une population d'employés de la SNCF de la région parisienne (1986) et à 11 % chez les salariés du bâtiment (1982). On voit la disparité de ces chiffres.

La prédominance masculine est évidente, atteignant parmi les adultes environ 15 % des hommes, 10 % des femmes, les variations observées étant liées au tabagisme, à l'exposition professionnelle, à la pollution atmosphérique, en particulier professionnelle. Ces chiffres associent dans des proportions inconnues des sujets porteurs d'une simple expectoration chronique et des malades porteurs d'un SVO.

## 1.2 Quelle est la mortalité par BPCO ?

La mortalité par bronchopneumopathie chronique obstructive est appréciée à partir des certificats de décès; elle est donc étroitement dépendante de la qualité de celui qui remplit le certificat, de ses motivations et de la connaissance qu'il peut avoir du patient décédé. On peut hésiter à déclarer que la cause principale du décès est une bronchite chronique; ce diagnostic apparaîtra donc rarement au titre de pathologie

principale et beaucoup plus souvent au titre d'une pathologie concomitante ou contributive, laissant la place au diagnostic d'insuffisance cardiaque.

Or, l'insuffisance cardiaque droite, qui représente l'évolution naturelle d'une maladie hypoxémiant chronique, sera classée au chapitre des décès par cardiopathie. La mortalité par bronchopneumopathie chronique obstructive est donc régulièrement sous-estimée. En France, en 1985, sur les 552 000 décès de toute cause enregistrés, 12 500, soit 2,3 %, ont été attribués à la bronchite chronique et aux maladies obstructives.

La mortalité exprimée pour 100 000 habitants était de 9,1 pour les hommes et de 3 pour les femmes. A côté du sexe, le deuxième facteur influençant la mortalité est bien sûr l'âge; la même année, la mortalité masculine par bronchopneumopathie chronique obstructive pour 100 000 habitants était de 16,2 dans la tranche d'âge 55-59 ans et de plus de 100 dans la tranche d'âge 70-74 ans.

## 1.3 La mortalité par BPCO augmente-t-elle ?

Entre 1972 et 1985, la mortalité masculine serait passée de 7,8 à 9,1 pour 100 000 habitants, celle des femmes de 2,5 à 3. Faut-il voir ici l'influence croissante du tabagisme ? On sait que la mortalité suit, avec 20 à 30 ans de décalage, les habitudes tabagiques de la population concernée; à l'instar de ce qui a été observé dans d'autres pays, on prévoit donc son augmentation en France avec une tendance à l'égalisation entre les sexes.

Il pourrait être intéressant de comparer la mortalité par bronchopneumopathie chronique obstructive dans notre pays avec celle observée dans d'autre pays; ceci est, en fait, difficile. En effet, durant les vingt dernières années, la classification internationale des maladies (CIM) a été modifiée à plusieurs reprises et les résultats publiés reflètent l'influence de ces modifications sur le taux de mortalité; c'est ainsi que celle-ci serait passée, chez les hommes de plus de 65 ans, durant la période 1971-1980 de 680 à 410 pour 100 000 habitants au Royaume-Uni, soit une diminution d'un tiers, alors que parallèlement elle serait passée de 200 à 630 aux Etats-unis. Par comparaison avec ces variations peu vraisemblables, on ne peut que souligner les faibles variations observées en France pendant la même période, reflétant bien la remarquable indifférence de notre corps médical aux variations de la Classification Internationale des Maladies.

## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

Les principaux facteurs de risque identifiés ou suspectés des BPCO sont le tabagisme, la pollution, les infections respiratoires et certaines expositions professionnelles. Si ce dernier risque est spécifique de l'adulte, d'autres aspects, plus spécifiquement pédiatriques, doivent aussi être considérés.

Le déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine, enfin, est la seule maladie génétique connue comme étant responsable de BPCO.

### 2.1 Tabagisme : quelle est la nature du lien statistique avec le syndrome ventilatoire obstructif ?

Les données épidémiologiques montrent clairement l'existence d'un lien statistique de nature causale entre tabagisme et BPCO.

Une enquête portant sur 792 hommes surveillés pendant 8 ans permettait d'affirmer, dès 1976, que les non fumeurs étaient « très rarement » atteints par un syndrome ventilatoire obstructif, défini par une diminution irréversible du VEMS [22]. Cette étude affirmait qu'au delà d'un lien statistique, le tabagisme est « la cause principale » de l'obstruction chronique des voies aériennes. En 1984, le rapport du Surgeon General aux Etats-Unis concluait que, dans ce pays, le tabagisme est la cause essentielle de la morbidité par broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) : « 80 à 90 % des BPCO sont attribuables au fait de fumer la cigarette » [23]. Plus récemment, l'étude de la mortalité chez 34 439 médecins britanniques de sexe masculin en relation avec leurs habitudes tabagiques a été actualisée, en fonction des résultats observés sur une période de 40 ans [24]. Les morts par BPCO, sur la base d'un certificat de décès portant la mention « bronchite chronique » ou « emphysème », sont statistiquement liées à la consommation tabagique par une relation presque aussi forte que celle qui lie habitude tabagique et cancer du poumon.

### 2.2 Rôle de la pollution atmosphérique et domestique

Dans l'atmosphère mais aussi dans les environnements intérieurs, divers gaz et particules inertes peuvent constituer des facteurs déclenchants ou aggravants d'une BPCO. Connus comme irritants respiratoires, qui pénètrent dans les plus fines ramifications de l'arbre pulmonaire, leurs effets sur les exacerbations des BPCO ont fait l'objet de plusieurs travaux épidémiologiques internationaux. L'amélioration de la qualité de notre environnement atmosphérique devrait permettre de diminuer la gravité des maladies respiratoires.

#### 2.2.1 Quelles sont les sources de pollution atmosphérique ?

##### 2.2.1.1 Pollution urbaine [25-27]

Les gaz et particules inertes, retrouvés dans l'atmosphère urbaine, correspondent essentiellement à :

- une pollution acido-particulaire, avec, en particulier, le dioxyde de soufre ( $\text{SO}_2$ ), les particules fines en suspension (PS) et les aérosols acides (sulfates);
- une pollution photo-oxydante avec l'ozone ( $\text{O}_3$ ) et le dioxyde d'azote ( $\text{NO}_2$ ), auxquels on associe leurs précur-

seurs primaires : monoxyde d'azote (NO) et composés organiques volatils (COV) tels que les hydrocarbures et les aldéhydes.

Cette pollution chimique et particulaire, soumise à la nature et à l'intensité des émissions et aux conditions météorologiques, varie largement dans le temps et dans l'espace. Les polluants dérivés du soufre ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , sulfates) sont émis par la combustion des fiouls, gazoles et charbons et sont liés essentiellement au chauffage et aux activités industrielles. Les teneurs moyennes hivernales de  $\text{SO}_2$  ont décliné, en région parisienne, de 75 % en 35 ans. Les particules fines en suspension, mesurées habituellement par l'indice de fumées noires, proviennent des combustions industrielles, du chauffage, des usines d'incinération des déchets ménagers et des véhicules automobiles, notamment de type Diesel. Les teneurs annuelles de fumées noires ont décliné, en région parisienne, de 70 %. Ces particules représentent, toutefois, un vaste ensemble, sans doute hétérogène d'un site à l'autre, sur le plan physico-chimique. Les oxydes d'azote (Nox) sont émis par des combustions à haute température, notamment par les moteurs des véhicules. L'ensemble des mesures effectuées au cours de la dernière décennie en région parisienne, ne montre pas d'évolution nette. L'ozone est formé dans l'atmosphère à partir des composés organiques volatils et des oxydes d'azote sous l'effet du rayonnement solaire. Les teneurs moyennes estivales, mesurées en région parisienne, ne semblent pas évoluer significativement depuis une dizaine d'années.

##### 2.2.1.2 Pollution domestique

L'habitat expose à une pollution domestique qui dépend de l'intensité des émissions, du taux de renouvellement d'air, de la température et de l'humidité, enfin des réactions des polluants entre eux et avec les surfaces. Les sources polluantes intérieures sont classées en deux catégories :

- les sources qui émettent de façon continue et auxquelles les occupants ne peuvent se soustraire. Les matériaux utilisés pour la construction, l'ameublement et la décoration du logement contaminent, bien après le moment de leur application, les espaces intérieurs par plusieurs centaines de substances organiques volatiles, tels que le formaldéhyde (meubles neufs en bois aggloméré);
- les sources, qui émettent de façon discontinue, sont liées aux activités et au comportement des occupants. Leur intensité est souvent variable d'un moment à l'autre : cuisinières à gaz (Nox), produits de soins corporels ou d'entretien (aérosols de fines particules, dérivés de l'éthylène pour les détachants ou dégraissants), produits de bricolage et d'aménagement comme les peintures ou les vernis (hydrocarbures aromatiques), les colles (cétones).

### 2.2.2 *Quels sont les effets de la pollution atmosphérique sur la pathologie respiratoire chronique ?* [25-27]

D'importants épisodes de pollution atmosphérique (Belgique 1930, Etats-Unis 1948, Londres 1952, ...) caractérisés par des niveaux très élevés de pollution acido-particulaire, ont montré une liaison nette entre la pollution atmosphérique et la mortalité et/ou la morbidité. Depuis le début des années 80, grâce aux mesures réglementaires et techniques, les niveaux de pollution acido-particulaire ont considérablement diminué. Cependant, les études réalisées au cours des dix dernières années montrent l'existence d'un impact sanitaire pour des niveaux faibles de pollution, couramment observés dans les grandes métropoles urbaines de plusieurs continents. La relation entre pollution atmosphérique et santé est une relation sans seuil : à tout niveau de pollution correspond un excès de risque sanitaire pour la population.

A Barcelone, Sunyer et coll. ont recueilli, entre 1985 et 1986, les données sur les admissions hospitalières pour pathologie respiratoire chronique obstructive chez les sujets âgés de plus de 14 ans. Quelle que soit la saison, il existe une relation linéaire positive entre les admissions pour exacerbations de BPCO et  $\text{SO}_2$  : une augmentation journalière de  $100 \text{ mg/m}^3$  en moyenne. Plus récemment, en 1991, il a été montré que les admissions pour BPCO augmentaient de 17 % les jours de forte pollution.

A Birmingham (Alabama), il a été constaté une augmentation de 27 % des hospitalisations pour exacerbations de BPCO chez les personnes âgées, pour un accroissement de  $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  des niveaux de particules. Pour l'ozone, un accroissement de  $105 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  est associé à une augmentation de 17 % des hospitalisations pour BPCO. Les fonctions dose-réponse mises en évidence ne permettent pas d'identifier un seuil sans risque, traduction sans doute de l'extrême diversité des niveaux individuels de susceptibilité dans la population générale.

A Dublin, Sweeney trouve une association significativement positive entre les admissions hospitalières pour pathologie respiratoire et  $\text{SO}_2$  (niveaux compris entre 40 et  $45 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ ) ainsi qu'avec les fumées noires.

En Ile de France, l'étude rétrospective ERPURS, de 1987 à 1992, révèle un lien significatif entre les hospitalisations pour causes respiratoires et la pollution liée aux fumées noires, au  $\text{SO}_2$ , au  $\text{NO}_2$  et à  $\text{O}_3$ . Ce lien est plus marqué pour les patients âgés de plus de 65 ans, en relation avec  $\text{SO}_2$  et  $\text{O}_3$ . Ces liens sont observés avec un décalage variant entre 0 et 2 jours.

Les manifestations sont plus importantes chez les personnes âgées hospitalisées pour BPCO en liaison avec les teneurs d' $\text{O}_3$ . Des augmentations des hospitalisations pour exacerbation de BPCO de 3, 14,5 et 19 % sont mises en évidence pour des accroissements du niveau journalier de

base de l'indicateur « ozone » qui atteignent respectivement 20, 81 et  $103 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ .

Une augmentation de 16,8 % du nombre journalier de décès pour causes respiratoires est observée pour une augmentation de  $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3/\text{jour}$  des particules. La pollution acido-particulaire constitue probablement un facteur aggravant chez des personnes fragilisées par une maladie sous-jacente.

Le projet européen APHEA analyse actuellement les effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la mortalité et la morbidité dans 15 villes européennes. Une augmentation de  $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  de  $\text{SO}_2$  et des particules s'accompagne respectivement d'augmentations de 75 et 58 % de la mortalité respiratoire.

### 2.3 Infections : rôle dans l'évolution des BPCO

1. Le rôle de l'infection dans la genèse d'une exacerbation est souvent non démontré.

2. La fréquence de survenue des exacerbations de bronchites chroniques ne semble pas modifier le déclin du VEMS [28].

3. Il n'y a pas de risque propre identifié, lié aux exacerbations « d'origine infectieuse ». On peut cependant rappeler que la survenue de pneumopathie, au cours d'une BPCO ne constituait pas un risque de mortalité accrue [29-31], jusqu'à l'étude récente de Lange [32], mettant en évidence une corrélation entre baisse du VEMS d'une part, et morbidité et mortalité en cas de pneumopathie d'autre part.

4. En revanche l'association d'une exacerbation d'origine infectieuse et d'une insuffisance respiratoire constitue un risque d'exacerbation respiratoire et donc d'augmentation de la mortalité [6].

5. Le rôle de l'infection asymptomatique (colonisation microbienne) est habituellement considéré comme nul dans la genèse des exacerbations. Le rôle de la colonisation dans l'évolution de la BPCO est possible (arguments expérimentaux tels que le rôle des adhésines d'*Haemophilus influenzae*, augmentation de sécrétions des leucotriènes).

6. Des données récentes suggèrent que des infections virales chroniques latentes pourraient participer à l'apparition de BPCO. Leur rôle reste à préciser.

### 2.4 Risques professionnels

De très nombreux polluants atmosphériques peuvent provoquer ou favoriser l'apparition de broncho-pneumopathies chroniques. Ainsi, toutes les particules thoraciques, même celles considérées autrefois comme « inertes », peuvent être à l'origine de BPCO. De nombreuses enquêtes épidémiologiques en milieu de travail ont montré que, si l'effet du tabac est prépondérant sur l'apparition d'une BPCO, il existe souvent une potentialisation en cas d'expo-

sition professionnelle associée. De plus, il peut exister des mécanismes intriqués et la possibilité de lésions broncho-pulmonaires soit associées, soit de survenue indépendante mais résultant de la même exposition. De très nombreux polluants peuvent entraîner un syndrome ventilatoire obstructif comme les particules organiques (coton, bois), les particules inorganiques (poussières de métal, de roche) et les gaz (isocyanates, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>...).

Les secteurs professionnels concernés sont très variés :

- les mines : de nombreuses études épidémiologiques ont révélé une augmentation des symptômes respiratoires et une prévalence accrue des syndromes obstructifs, indépendamment de la survenue de pneumoconioses [33];

- l'agriculture : la prévalence de la bronchite chronique et des syndromes obstructifs y est anormalement élevée alors que la proportion de fumeurs est souvent inférieure en milieu rural par rapport au milieu urbain [34-37];

- la métallurgie;
- l'industrie chimique...

## 2.5 Aspects pédiatriques

### 2.5.1 Introduction

Les données pathogéniques récentes suggèrent que l'inflammation prolongée des petites voies aériennes, débutant dans l'enfance, favorise le développement de la BPCO. L'évolution de la BPCO est marquée par une perte prématurée et accélérée de la fonction pulmonaire sur de nombreuses années. Dans cette maladie chronique, il est logique de penser que le début puisse se situer dans l'enfance avec une longue période de latence infraclinique. L'histoire naturelle de la BPCO peut se résumer de la façon suivante : pendant l'enfance, les infections respiratoires précoces et récidivantes survenant sur un terrain génétiquement prédisposé ou vulnérable, favorisent le développement d'une maladie bronchopulmonaire chronique. Cette bronchopathie chronique peut être entretenue ou aggravée avant tout par un tabagisme passif et/ou une exposition allergique et/ou une pollution atmosphérique intérieure ou extérieure. La répétition des maladies aiguës bronchopulmonaires, ou leur traitement inadéquat, favorise le développement d'une symptomatologie respiratoire chronique à type de toux et d'expectoration. A l'âge adulte, le tabagisme actif en premier lieu, mais également les agressions professionnelles, et les polluants atmosphériques entretiennent et aggravent cette bronchopathie chronique avec apparition d'anomalies fonctionnelles respiratoires permanentes.

Nous analyserons successivement les facteurs de risque rencontrés chez l'enfant :

- le tabagisme passif dont le rôle délétère est clairement démontré;

- puis les autres facteurs de risque dont le rôle est plus controversé : les infections respiratoires basses, la naissance prématurée, et enfin l'asthme parental et l'HRB.

Deux données récentes soulignent l'importance de l'agression anténatale (tabagisme de la femme enceinte) et le fait que des anomalies fonctionnelles respiratoires peuvent précéder l'apparition d'une symptomatologie respiratoire chez l'enfant.

### 2.5.2 Rôle du tabagisme passif

De nombreuses études ont analysé les effets du tabagisme passif (TP) sur la survenue de symptômes respiratoires ou de modifications fonctionnelles respiratoires chez l'enfant. Mais l'absence de mesure précise de l'exposition au TP, comme le dosage de la cotinine, constitue le plus souvent un biais important. L'évaluation du TP par un autoquestionnaire rempli par les parents ne reflète que très imparfaitement l'exposition. Chez les adolescents, l'interférence avec un tabagisme actif est difficile à évaluer.

#### 2.5.2.1 Responsabilité du tabagisme passif dans l'augmentation des affections respiratoires

Une augmentation de la prévalence des symptômes respiratoires, et surtout des sibilances, a été constatée chez les enfants exposés au TP. Strachan a étudié les symptômes respiratoires et la fonction pulmonaire de 770 enfants âgés de 7 ans exposés à un TP mesuré par la cotinine salivaire [38]. La survenue de bronchites était significativement associée au TP. Le jeune âge est un facteur aggravant. Taylor a suivi de manière prospective pendant 5 ans 12 743 enfants nés en 1970 [39]. 493 mères avaient fumé uniquement pendant leur grossesse. Le nombre d'hospitalisations pour pathologie respiratoire pendant les cinq premières années de vie était plus élevé parmi les enfants de mères fumeuses et surtout si le tabagisme maternel avait été poursuivi au cours de la grossesse. Dans cette étude, l'exposition au tabagisme in utero constitue le facteur de risque principal pour la survenue d'une pathologie respiratoire postnatale chez l'enfant.

#### 2.5.2.2 Responsabilité du tabagisme passif dans la diminution de la fonction pulmonaire

L'effet du TP dans la diminution de la fonction pulmonaire est modéré et nécessite l'étude d'importantes cohortes pour être mis en évidence. Le jeune âge mais également le sexe masculin sont deux facteurs qui aggravent les effets du TP. Évaluant les effets du tabagisme maternel sur une période de 7 ans chez des enfants et des adolescents, Tager montre que le TP réduit significativement l'augmentation du VEMS de 7 % par an [40]. Berkey montre que le TP s'accompagne d'une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la croissance physiologique de VEMS chez

7 834 enfants âgés de 6 à 10 ans [41]. Ces deux études n'ont pas pu faire la part de ce qui revient à l'exposition in utero et postnatale. Une étude récente confirme le rôle délétère primordial du tabagisme maternel pendant la grossesse [42]. La fonction pulmonaire de 159 nouveau-nés de mères ayant fumé pendant leur grossesse a été évaluée de manière répétée de la naissance jusqu'à l'âge de 18 mois. Le tabagisme maternel était évalué par un questionnaire et des dosages de la cotinine urinaire. Le tabagisme maternel pendant la grossesse était associé à une diminution significative de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du débit maximal à la CRF ajusté à la croissance en taille. Ces anomalies fonctionnelles n'ont pas été retrouvées chez les enfants exposés uniquement à un TP après la naissance.

En conclusion, toutes les études convergent pour souligner le rôle délétère du TP sur la croissance pulmonaire des nourrissons et des enfants. La précocité de l'exposition et surtout l'exposition anténatale semble être le facteur déterminant.

### 2.5.2.3 *Responsabilité du tabagisme passif dans le développement de l'atopie, de l'asthme et de l'HRB*

Une augmentation significative des IgE dans le sang du cordon a été notée chez des nouveau-nés de mères non-allergiques ayant fumé pendant leur grossesse [43]. Chez ces nourrissons, le risque de développer une maladie allergique dans les 18 premiers mois de vie était multiplié par 4. Le risque pour un enfant de développer une pathologie sifflante chronique passe de 1,8 s'il n'est pas exposé au TP, à 11,8 si ses deux parents fument [44]. Ce fait est confirmé par Burchfiel qui a constaté que la prévalence de l'asthme est plus importante si les deux parents fument [45]. Dans une cohorte d'enfants âgés de 9 ans, la prévalence de l'HRB était multipliée par 4 si les enfants étaient exposés à un TP.

### 2.5.3 *Rôle des infections respiratoires de la petite enfance*

Le rôle des infections respiratoires de la petite enfance dans le développement de la BPCO de l'adulte reste controversé. Des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles prédisposent le jeune enfant aux infections respiratoires. Comparé à l'adulte, le nourrisson a proportionnellement une capacité vitale (CV) et une capacité pulmonaire totale (CPT) plus réduites. Leur volume résiduel (VR) est plus important, avec l'apparition plus fréquente et plus rapide de gaz piégés, liée aux propriétés de la cage thoracique à cet âge. Les résistances de voies aériennes du nouveau-né sont 8 fois supérieures à ceux d'un adulte. Tout se passe comme si le jeune enfant présentait un syndrome restrictif (CV et CPT réduites) et un syndrome obstructif (VR élevé, volume de fermeture élevé) [46, 47].

De nombreux problèmes méthodologiques entravent l'établissement d'un lien de causalité entre les infections respiratoires de la petite enfance et l'apparition d'une BPCO de l'adulte. Dans la majorité des études, les renseignements concernant une pathologie respiratoire de la petite enfance sont rétrospectifs. La définition même d'une « pathologie respiratoire » est trop imprécise. Souvent, les enfants ont été hospitalisés pour une pathologie respiratoire infectieuse en sachant qu'une hospitalisation ne s'impose que pour une minorité de cas et regroupe les enfants les plus gravement atteints. L'extrapolation à l'ensemble des enfants ayant présenté une infection n'est donc pas possible. Le nombre d'enfants est souvent limité et le suivi trop court ou incomplet. Une association faussement positive entre une infection et la BPCO peut être suggérée alors qu'il est possible que ces deux événements résultent de facteurs confondants (génétiques ou environnementaux) prédisposant aux deux.

Il y a quelques années, de nombreuses études ont montré que les enfants qui avaient présenté une infection des voies respiratoires basses dans la petite enfance, avaient un risque accru de développer des symptômes respiratoires à l'âge adulte [48, 49]. Puis, des études plus ciblées, prospectives, sur des cohortes plus réduites, ont montré l'absence de séquelles respiratoires fonctionnelles après une coqueluche par exemple [50]. Une étude anglaise récente a pu retrouver les données médicales d'une population née dans le Derbyshire depuis 1917 [51]. Tous les renseignements médicaux des deux premières années de vie ont été conservés. 618 personnes ont pu être retrouvées et ont subi des épreuves fonctionnelles respiratoires avec un test bronchodilatateur en cas d'obstruction bronchique. Les sujets étaient âgés de 67 à 74 ans au moment de l'étude. Une pneumonie avant l'âge de 2 ans était associée à une diminution du VEMS, ajusté pour l'âge et la taille. Ce résultat était très significatif ( $p < 0,0005$ ) pour les hommes seulement. En revanche, une rougeole, une bronchite ou une coqueluche avant l'âge de 2 ans n'étaient pas associées à une diminution de la fonction pulmonaire. Cette étude confirme l'existence d'un lien significatif entre, chez les hommes, une pneumonie avant l'âge de 2 ans et une diminution significative du VEMS à l'âge adulte.

Enfin, on ne peut exclure l'existence de facteurs prédisposant à la fois à la pneumonie précoce et à la BPCO. Martinez fut le premier à étudier 214 nouveau-nés [52]. Les anomalies fonctionnelles observées après une infection des voies respiratoires basses dans la petite enfance étaient en partie présentes avant l'infection et pouvaient prédisposer à celle-ci. Une susceptibilité individuelle, exacerbée par une infection des voies respiratoires basses dans la petite enfance, peut favoriser le développement d'une pathologie respiratoire chronique à l'âge adulte. Dans une autre étude, Martinez montre que des anomalies fonctionnelles présentes à la naissance prédisposent au développement d'une pathologie sifflante chronique dans les 3 premières années de

vie [53]. Ces données très importantes mériteraient d'être confirmées sur des cohortes plus importantes suivies sur des périodes plus longues.

#### 2.5.4 Responsabilité d'autres facteurs de risque respiratoires

##### 2.5.4.1 Naissance prématurée

Une étude anglaise récente regroupant 1093 enfants âgés de 5 à 11 ans, constate qu'une naissance prématurée est associée à un risque relatif de développer un asthme de 1,4 et à celui de présenter une toux avec des sibilants et une gêne respiratoire de 1,8 [54]. Les enfants nés prématurément présentent plus de pathologies respiratoires dans les premières années de vie, ce qui peut être responsable d'anomalies fonctionnelles respiratoires avec une obstruction bronchique. En revanche, ce risque n'est pas retrouvé pour des enfants hypotrophes nés à terme. Ceci semble démontrer que c'est avant tout l'immaturité du système respiratoire qui prédispose à une pathologie respiratoire récidivante.

##### 2.5.4.2 Asthme parental

Dans la même étude de Kelly, l'asthme parental constitue un facteur de risque significatif pour le développement d'une pathologie respiratoire récidivante entre l'âge de 5 et 11 ans [54]. Le même terrain génétique pourrait expliquer le lien entre les pathologies des parents et de leur enfant. Les résultats de cette étude vont dans le sens de « l'hypothèse hollandaise » qui stipule le rôle d'une « constitution asthmatique » (une prédisposition à l'atopie, l'HRB et l'hyperéosinophilie) dans le développement d'une obstruction bronchique chronique [55].

##### 2.5.4.3 Polluants atmosphériques extérieurs et intérieurs

Un grand nombre de polluants atmosphériques intérieurs et extérieurs sont responsables d'une morbidité et même d'une mortalité respiratoire. Chez les enfants, les pics de SO<sub>2</sub> et fumées noires peuvent diminuer significativement la fonction pulmonaire pendant plusieurs semaines. Les enfants constituent un groupe plus sensible aux effets de la pollution atmosphérique que les adultes. Il a été montré que des enfants asthmatiques bien traités sont sensibles à des taux faibles de SO<sub>2</sub> et fumées noires [56]. Alors que l'on commence à mieux documenter les effets aigus liés aux polluants atmosphériques, les effets liés à une exposition chronique à de bas niveaux de polluants agissant de manière séquentielle ou simultanée sont mal connus. Cet aspect de la pollution atmosphérique est abordé plus en détail dans le chapitre 2.2.

En conclusion, les deux facteurs de risque principaux rencontrés chez l'enfant pour le développement d'une BPCO à l'âge adulte sont le tabagisme passif et les pneumonies avant l'âge de 2 ans. Une prévention ciblée sur ces deux

aspects pédiatriques paraît fondamentale. Elle repose sur une information et une éducation des adolescents et jeunes couples et une prévention et un traitement efficace de toute infection des voies respiratoires basses du nourrisson. D'autres facteurs de risque comme l'asthme parental ou la naissance prématurée méritent d'être confirmés par d'autres études.

#### 2.6 Cas particulier du déficit en 1-antitrypsine [57, 58]

Le déficit en 1-antitrypsine constitue le seul facteur de risque génétique identifié de BPCO. Il est responsable de moins de 1 % des emphysèmes. L'1-AT est une anti-protéase (qui inhibe en particulier l'élastase neutrophile) produite dans le foie, et dont le gène est situé sur le chromosome 14. Le déficit en 1-AT peut être dû à une diminution du taux sérique de l'1-AT ou à une anomalie de son fonctionnement. L'expression des deux allèles d'un individu permet de définir plusieurs phénotypes selon l'activité anti-protéase sérique (phénotype Pi) : le phénotype MM, dans lequel le taux sérique d'1-AT est normal (20-48 µM); les phénotypes ZZ, nul-nul et Z-nul dans lesquels le taux sérique est très bas (< 20 % de la normale) voire indétectable; les phénotypes SS, MS et MZ, qui peuvent être associés à un taux sérique inférieur à la normale (50-75 % de celle-ci) mais non au seuil protecteur (11 µM); enfin, le phénotype SZ, dans lequel le taux d'1-AT est à 35-40 % du taux normal, et dont la responsabilité dans la survenue d'emphysèmes n'est pas certaine. Les phénotypes les plus fréquemment rencontrés sont MM, MZ et MS. Les déficits sévères (1-AT sérique < 11 µM ou 80mg/dl) présentent un emphysème pancacinaire précoce, dont l'évolution est accélérée par le tabagisme. Chez ces malades, le déclin annuel du VEMS est de 60 à 150 ml/an selon les séries contre 10 à 30 ml chez des non-fumeurs sans déficit en 1-AT. Il s'agit surtout des malades dont le phénotype Pi est ZZ ou nul. Une hépatopathie liée à la non excrétion par les hépatocytes de l'1-AT produite, survenant généralement dans l'enfance, et évoluant favorablement dans la plupart des cas, est rencontrée chez certains d'entre eux [59].

### III. Évaluation initiale et suivi

#### 1. ÉLÉMENTS D'ÉVALUATION

##### 1.1 Examen clinique et mesure du débit expiratoire de pointe

Que l'on se situe dans le cadre du bilan initial ou dans celui de la surveillance, la première étape des explorations est celle de l'examen clinique. L'interrogatoire peut retrouver les symptômes définissant la bronchite chronique, associés ou non à une dyspnée d'exercice. Les exacerbations sont caractérisées par une augmentation de

ces symptômes, parfois associée à une ventilation sifflante. L'examen physique doit chercher un freinage expiratoire, des sibilants et des ronchi, une distension, une diminution du murmure vésiculaire et un assourdissement des bruits du coeur, une utilisation des muscles respiratoires accessoires, une cyanose, des signes d'insuffisance ventriculaire droite et d'hypertension artérielle pulmonaire, une érythrose, des signes d'hypercapnie. Tous ces signes sont peu sensibles, rendant nécessaire la réalisation d'examen paracliniques aussi bien lors du bilan initial qu'au cours de la surveillance.

Le débit expiratoire de pointe (DEP) présente l'avantage de pouvoir être mesuré aisément et rapidement sans matériel coûteux. Cependant, il dépend de l'effort musculaire et donc de la coopération du sujet et il est impossible (en l'absence de courbe) de vérifier la validité de sa mesure; de plus, bien que dépendant aussi du calibre des voies aériennes périphériques, il est surtout sensible au rétrécissement des bronches de gros calibre; enfin, il a une déviation standard importante (du fait de sa dépendance vis-à-vis de l'effort musculaire); il peut ainsi être normal malgré un VEMS diminué de plus de 20 %. C'est pourquoi sa mesure ne peut être considérée que comme un pis-aller à la réalisation d'EFR; elle est cependant toujours préférable à l'absence de tout bilan fonctionnel respiratoire [60] et doit alors être répétée à plusieurs reprises [61], du fait de sa faible sensibilité et de sa variabilité. Son intérêt potentiel est le dépistage et le suivi des BPCO, mais cette variable n'est pas validée actuellement dans ces indications.

En résumé, l'utilisation du débitmètre de pointe doit être considérée comme faisant partie de l'examen clinique. Utile, mais actuellement de fiabilité et de reproductibilité imparfaites, cet outil ne saurait être considéré comme un examen paraclinique.

## 1.2 Explorations paracliniques

### 1.2.1 En état stable

#### 1.2.1.1 Examens de base

L'exploration des malades à risque ou atteints de BPCO repose sur plusieurs examens « de base »:

- *La radiographie thoracique (face et profil)* peut montrer une distension et/ou la présence de bulles, et permettre l'évaluation de la silhouette cardiaque et du diamètre des artères pulmonaires. Ces signes sont peu sensibles. Elle permet aussi de détecter les tumeurs bronchopulmonaires, dont le pronostic est meilleur lorsqu'elles sont découvertes à un stade opérable, ce qui est selon plusieurs études plus souvent le cas chez des patients asymptomatiques qu'en cas de signes fonctionnels [62]; ce dépistage se justifie d'autant plus en cas de syndrome ventilatoire obstructif, qui pourrait constituer un facteur de risque indépendant de survenue d'une néoplasie bronchique [63].

- *Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)*. Elles comprennent au minimum la spirométrie, qui mesure les débits expiratoires maximaux et les volumes pulmonaires mobilisables et permet ainsi le diagnostic de syndrome ventilatoire obstructif [64-67] et la mesure de son degré de réversibilité pharmacologique; elle mesure en particulier le VEMS, principal facteur pronostique dans les BPCO [68], et le rapport VEMS/CV dont la diminution définit le syndrome ventilatoire obstructif; dans ce cadre, la capacité vitale (CV) qui doit être utilisée est de préférence la CV lente [69, 70]. La réversibilité pharmacologique peut être définie par une augmentation du VEMS de plus de 15 % par rapport à la valeur initiale, ou par une augmentation de plus de 12 % par rapport à la valeur théorique et/ou de plus de 200 ml en valeur absolue. Ces deux derniers critères sont ceux que recommande l'ERS. Les agents utilisés sont les bronchodilatateurs inhalés (  $\beta$ -2-adrénérgiques, anticholinergiques) et les corticostéroïdes (voir le chapitre « traitements »).

- *La mesure des volumes non mobilisables* (par technique de dilution à l'hélium ou par pléthysmographie) renseigne sur la distension thoracique [66, 71-73] et l'existence éventuelle d'une restriction associée; CPT et CRF constituent des facteurs pronostiques de la maladie [68].

- *La mesure du facteur de transfert du monoxyde de carbone ( $T_LCO$ )* renseigne sur la surface alvéolo-capillaire fonctionnelle, celle-ci étant altérée de façon proportionnelle au degré d'emphysème. La valeur de  $T_LCO$  constitue un facteur pronostique et prédictif d'une diminution accélérée du VEMS [74, 75]. Bien que cet examen ne soit pas effectué en routine en France, il est recommandé dans le bilan de base par les recommandations de l'ERS.

De toutes les variables mesurées lors des EFR, le VEMS est la plus utilisée pour établir une classification du degré d'obstruction bronchique dans les BPCO. La classification retenue ici est la suivante :

CLASSIFICATION DU DEGRÉ D'OBSTRUCTION BRONCHIQUE SELON LE VEMS
— Obstruction bronchique modérée : VEMS > 50 % et < 80 % de la valeur théorique.
— Obstruction bronchique modérément sévère : VEMS < 50 % et > 35% de la valeur théorique.
— Obstruction bronchique sévère : VEMS < 35 % de la valeur théorique.



- *La gazométrie artérielle*, mesure le retentissement de l'insuffisance ventilatoire sur les échanges gazeux [64, 66, 76]. La mesure de la gazométrie artérielle de repos prend tout son intérêt lorsque le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur théorique, une hypoxémie étant exceptionnelle dans les autres cas [64, 77].

- *La mesure transcutanée de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie pulsée* présente une variabilité intrin-

sèque de mesure de 2-4 % (et ne fournit donc qu'un reflet grossier de la PaO<sub>2</sub>), et ne fournit pas de renseignements concernant la PaCO<sub>2</sub>, l'HbCO, le pH [78-80]. La constatation d'une SpO<sub>2</sub> transcutanée < 92 % a, selon une étude, une sensibilité de 100 % pour la détection d'une PaO<sub>2</sub> sanglante < 55 mmHg [81]. Il ne s'agit cependant là que de la détection de stades déjà avancés de l'insuffisance respiratoire; c'est pourquoi cette mesure ne peut, au mieux, que constituer un test de dépistage de l'insuffisance respiratoire à un stade avancé, la mesure des gaz du sang gardant toute sa valeur.

### 1.2.1.2 Examens supplémentaires

Dans certains cas particuliers, des examens supplémentaires peuvent être nécessaires au cours du bilan de malades à risque ou atteints de BPCO :

#### a. En cas de discordance entre les EFR et la symptomatologie ou les altérations gazométriques, ou d'aggravation sans cause reconnue (surinfection,...) :

- *Numération sanguine* à la recherche d'une polyglobulie; celle-ci est liée à la stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine par l'hypoxémie; son traitement repose sur la correction de l'hypoxémie par oxygénothérapie, les saignées améliorant transitoirement la symptomatologie [82-86]. La numération permet aussi la recherche d'une anémie en cas de dyspnée disproportionnée par rapport aux données fonctionnelles.

- *Bilan cardio-vasculaire (comprenant en premier lieu l'électrocardiogramme éventuellement complété par d'autres examens : échographie cardiaque, holter, scintigraphie myocardique ou des cavités cardiaques, cathétérisme,...)* pour évaluer le retentissement cardiaque droit de l'insuffisance respiratoire [87-89] et à la recherche d'une cardiopathie associée susceptible d'aggraver l'insuffisance respiratoire ou d'être aggravée par celle-ci (coronaropathie, troubles du rythme, insuffisance ventriculaire gauche).

- *Exploration de la vascularisation artérielle pulmonaire* par scintigraphie pulmonaire de perfusion et ventilation (du fait de l'hétérogénéité fréquente de perfusion chez ces malades liée à l'obstruction bronchique et/ou à l'emphysème) ou angiographie, à la recherche d'une maladie thromboembolique. Une scintigraphie initiale peut s'avérer utile lors des aggravations ultérieures en constituant un examen de référence.

- *Mesure de la VO<sub>2</sub> max* [90]. Celle-ci est particulièrement utile pour les malades participant à un programme de réentraînement à l'exercice [91, 92], ou pour faire la part entre les différentes composantes d'une dyspnée (cardio-circulatoire, broncho-pulmonaire et musculaire).

- *Gazométrie artérielle d'exercice ou au minimum test de marche* de 3, 6 ou 12 minutes avec mesure de la saturation

artérielle en oxygène par voie transcutanée, de la fréquence cardiaque et de la distance parcourue, afin d'étudier le retentissement de la maladie sur les échanges gazeux et la performance à l'effort [93-98], ce retentissement étant d'autant plus précoce et sévère qu'il existe un emphysème associé. La distance parcourue en 6 (ou 12) min. lors du test de marche est corrélée à la VO<sub>2</sub> max.

- *Oxymétrie nocturne* à la recherche de désaturations dans le cadre de la BPCO [99]. Certaines études trouvent en effet un pronostic plus sévère lorsque de telles désaturations existent. Cependant, les données concernant l'effet de la supplémentation nocturne en oxygène sur la qualité de vie et la survie des patients qui désaturent la nuit sans hypoxémie diurne notable sont discordantes [100-105].

- *Examen polygraphique du sommeil* en cas de suspicion clinique voire oxymétrique de syndrome d'apnées du sommeil associé [106].

- *Scanner thoracique* [107, 108] en cas de présence de bulles sur la radiographie, afin d'évaluer leur retentissement sur le reste du parenchyme et les vaisseaux et de poser d'éventuelles indications chirurgicales [109-111]. Cet examen peut aussi être effectué à la recherche d'un emphysème, dans le bilan d'une dyspnée sans SVO majeur mais avec T<sub>L</sub>CO diminuée. Il peut aussi permettre la recherche de dystrophies bronchiques en cas de bronchorrhée purulente chronique rebelle ou de surinfections particulièrement fréquentes ou à germes inhabituels (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* par exemple) [112, 113]. Enfin le scanner thoracique est utilisé lorsqu'une chirurgie de résection parenchymateuse est envisagée chez les patients emphysemateux ne présentant pas de « macro-bulles » [114]. Le scanner est alors utilisé, associé à la scintigraphie, pour déterminer les zones de parenchyme les plus détruites, et donc candidates à la résection.

- *Mesure des pressions inspiratoires et expiratoires maximales à la bouche* à la recherche d'une déficience des muscles respiratoires susceptible de justifier un réentraînement [115, 116]. Ces mesures peuvent aussi mesurer le retentissement sur les muscles respiratoires d'une corticothérapie systémique ou d'une dénutrition [117].

#### b. En cas de BPCO chez un sujet jeune ou non fumeur

Un dosage d'1-AT et un phénotype Pi sont indiqués chez ces sujets, de même qu'en cas d'antécédents familiaux d'emphysème ou d'antécédents personnels d'hépatopathie inexplicée.

#### c. Autres cas particuliers

- *L'endoscopie bronchique* n'a pas d'intérêt diagnostique dans les BPCO. Elle ne constitue pas non plus un examen de dépistage du cancer bronchique, et ne doit être effectuée qu'en cas de signe d'appel clinique (dont font partie toutes les modifications symptomatiques bron-

chiques) ou radiologique. Elle permet les prélèvements microbiologiques bronchiques protégés (cf infra). Biopsies (hors suspicion de carcinome) et lavage broncho-alvéolaire n'ont pas d'indication en routine, et sont réservés à la recherche.

- *La cytologie des expectorations* est moins sensible (mais plus spécifique) que la radiographie pour le dépistage des cancers bronchiques, à l'exception peut-être des carcinomes épidermoïdes [62]. Elle ne doit donc pas faire partie du bilan de routine.

- *L'examen des fosses nasales et bucco-dentaire*, éventuellement complété par des *radiographies dentaires* ou par *imagerie sinusienne* (radiographie, tomodynamométrie), peut être effectué en cas de suspicion clinique de foyer infectieux ORL ou stomatologique susceptible d'ensemencer les voies aériennes sous-glottiques.

- *Les prélèvements bronchiques microbiologiques* n'ont pas de place lors du bilan initial en état stable (c'est à dire en l'absence de signes évoquant une surinfection récente), la colonisation des voies aériennes ne constituant pas, selon les études disponibles, un facteur pronostique indépendant dans les BPCO. Ils ne doivent être effectués qu'en cas de suspicion ou de risque d'infection bronchique à germes résistants aux antibiotiques usuels (malades porteurs de dystrophies bronchiques, et/ou en échec d'antibiothérapie probabiliste en particulier) ou en cas de pneumopathie sévère. Les prélèvements bactériologiques seront alors effectués de façon protégée perfibroscopique [8], ou, de façon moins fiable (du fait de la contamination par les voies aériennes sus-glottiques), par ECBC ou fibro-aspiration [118, 119].

**d. Après une modification thérapeutique :** il est souhaitable d'en évaluer l'effet par un bilan adapté au stade évolutif de la maladie (cf. § 3.3), effectué quelques semaines après cette modification.

### 1.2.2 A distance d'une exacerbation

La littérature n'apporte aucun argument en faveur de telle ou telle conduite.

Il apparaît raisonnable de proposer que le bilan à distance d'une exacerbation comporte au minimum une EFR et une gazométrie artérielle 1 à 3 mois après l'épisode aigu. Des examens complémentaires supplémentaires peuvent être réalisés selon les principes exposés au §1.2.1.2.

### 1.2.3 Lors d'une exacerbation

Le risque d'évolution vers l'insuffisance respiratoire aiguë est d'autant plus important que le VEMS à l'état de base est bas. Une gazométrie artérielle doit donc être effectuée lorsque le VEMS est inférieur à 50 % de la valeur théo-

rique, et lors de toute suspicion clinique d'évolution vers une forme grave, quelle que soit la valeur du VEMS. Les autres examens doivent être effectués selon les mêmes principes qu'en état stable, à l'exception des tests d'exercice qui sont réservés aux périodes de stabilité.

La radiographie thoracique cherche une complication susceptible de favoriser l'exacerbation (pneumothorax, pneumopathie).

## 2. BILAN INITIAL

Dans le but d'une prise en charge préventive et thérapeutique optimale, il est recommandé d'effectuer un bilan initial pour tout nouveau patient présentant une BPCO.

Les objectifs de ce bilan initial sont multiples :

- diagnostic des anomalies fonctionnelles et de leur type,

- diagnostic différentiel, en particulier entre BPCO et asthme,

- diagnostic de la sévérité et du pronostic,

- aide au choix thérapeutique.

L'interrogatoire et l'examen clinique (dont la mesure du débit de pointe) constituent un préalable indispensable.

Les tableaux ci-après résument la place dans le bilan diagnostique des différents examens, séparés en examens « de base » (systématiques) et examens « supplémentaires » pouvant être indiqués selon les situations cliniques.

1. Examens de base	Indications, intérêt, limite
1.1 EFR	
1.1.1 Spirométrie avec courbe débit-volume	
1.1.1.1 VEMS	Variable de référence, reproductible Valeur pronostique
1.1.1.2 CV	Préférer la CVL (CV lente)
1.1.1.3 Test de réversibilité pharmacologique	Intérêt diagnostique (formes frontières BPCO-asthme) Intérêt thérapeutique (choix des traitements, évaluation de leur effet)
1.1.2 Volumes non mobilisables (CPT, CRF, VR)	Valeur diagnostique dans l'emphysème Valeur pronostique Recherche d'une restriction associée
1.2 Radiographie de thorax (Face + 1 profil)	Peu sensible pour le diagnostic de BPCO dans les formes modérés Reconnaissance d'une maladie associée Reconnaissance d'une complication (pneumopathie, pneumothorax, tumeur...)

2. Examens supplémentaires	Indications spécifiques	2. Examens supplémentaires ( <i>suite</i> )	Indications spécifiques ( <i>suite</i> )
2.1 EFR		2.6 TDM du Thorax <sup>4</sup>	Situations cliniques particulières devant entraîner une modification thérapeutique (bulles, DDB, chirurgie de réduction de volume, tumeur) Discordance entre la clinique et l'examen radiographique standard
2.1.1 Test aux corticoïdes	Suspicion d'HRB Test de réversibilité non significatif après bronchodilatateur	2.7 Biologie — Hb	A effectuer, quel que soit le VEMS, si : — suspicion clinique de polyglobulie ou d'anémie — discordance clinico-fonctionnelle Et systématiquement si VEMS < à 50 %
2.1.2 Débit expiratoire de pointe <sup>1</sup>	Ne doit être qu'une composante systématique de l'examen clinique	— 1-AT	Emphysème diffus chez un sujet jeune et/ou non fumeur Antécédents familiaux d'emphysème, ou personnels d'hépatopathie inexplicée
2.1.3 T <sub>L</sub> CO <sup>2</sup>	— VEMS < 50 % — et/ou discordance clinico-fonctionnelle — et/ou emphysème	2.8 Endoscopie	Pas d'indication pour le diagnostic de BPCO Seulement si séméiologie bronchique nouvelle ou anomalie radiologique (recherche et bilan d'une tumeur)
2.2 Hématose		2.9 Bactériologie	Suppuration bronchique persistante (malgré antibiothérapie(s))
2.2.1 Gazométrie artérielle au repos	A effectuer quel que soit le VEMS, si : — dyspnée, discordance clinico-fonctionnelle — comorbidité cardio-vasculaire — SpO <sub>2</sub> < 92 % A effectuer systématiquement si VEMS < 50 %	2.10 Examen des fosses nasales et buccodentaire	Selon les données cliniques Si surinfections bronchiques répétées ?
2.2.2 Oxymétrie pulsée diurne de repos <sup>3</sup>	Non recommandée pour le dépistage et le diagnostic d'anomalies de l'hématose		
2.2.3 Oxymétrie nocturne	— VEMS < 50 % — et/ou décision d'OLT (adaptation du débit d'O <sub>2</sub> nocturne) — et/ou discordance clinico-fonctionnelle (dyspnée, HTAP) — et/ou signes cliniques évocateurs de désaturation nocturne		
2.3 Épreuve d'exercice avec étude de la ventilation	Discordance clinico-fonctionnelle Diagnostic de l'origine bronchopulmonaire ou cardiocirculatoire d'une dyspnée Initiation d'un réentraînement à l'exercice		
2.4 Explorations cardio-vasculaires — ECG	VEMS < à 50 % Anomalies évoquant une cardiopathie associée, des troubles du rythme ou un retentissement cardiaque droit		
— Echodoppler ± scintigraphie cardiaque, holter-ECG, cathétérisme cardiaque droit	En cas d'hypoxémie ou de signes d'HTAP, pour évaluer le retentissement cardiaque droit En cas de discordance clinico-fonctionnelle, à la recherche d'une cardiopathie associée En cas de cardiopathie associée connue, pour en faire le bilan		
2.5 Enregistrement polysomnographique	Suspicion clinique ou oxymétrie de SAS		

- Limites du débit expiratoire de pointe :
  - fiabilité < EFR (car dépendant de l'effort, influencé surtout par le calibre des grosses bronches, et large déviation standard),
  - pas de contrôle de qualité, car absence de courbe,
  - insuffisamment évalué dans les BPCO.
- Intérêt et limite de la mesure du T<sub>L</sub>CO :
  - sensible, peu spécifique pour le diagnostic d'emphysème.
- Limites de la mesure transcutanée de la SpO<sub>2</sub> par oxymétrie pulsée au repos :
  - variabilité de mesure de 2-4%,
  - ne fournit pas d'indication sur la PaCO<sub>2</sub>, l'HbCO, l'équilibre acido-basique.
- Intérêt potentiel de la TDM du thorax :
  - méthode sensible et spécifique pour le diagnostic d'emphysème.

### 3. SURVEILLANCE

#### 3.1 Analyse des recommandations existantes

##### 3.1.1 Examens

L'ensemble des recommandations déjà publiées n'aborde que la surveillance de l'hématose et des volumes pulmo-

naires et débits expiratoires maximaux [64-67, 76]. Les autres examens du bilan initial n'y sont pas mentionnés dans le cadre de la surveillance.

Concernant la surveillance de l'hématose lorsqu'elle est indiquée, la plupart de ces textes s'accordent à recommander la pratique de la gazométrie artérielle ou au minimum la mesure transcutanée de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie pulsée, la gazométrie étant alors réalisée en cas de  $SpO_2 < 92\%$  [64, 66].

Concernant la surveillance des volumes pulmonaires et des débits bronchiques lorsqu'elle est indiquée, ces textes préconisent la mesure du VEMS par spirométrie [64-67]. Le Débit Expiratoire de Pointe n'est pas actuellement validé dans la surveillance des BPCO, au contraire de celle des asthmes.

### 3.1.2 Rythme

La plupart de ces textes n'aborde pas de façon précise le problème des rythmes de surveillance, ceci étant lié à l'absence de publication validant un rythme particulier [64, 66, 67, 76, 120].

Seul un essai randomisé compare un rythme de tous les 2 mois à un rythme de tous les 6 mois pour des patients chez lesquels une oxygénothérapie au long cours a été instituée selon les critères de l'essai NOTT [121]; la surveillance comprenait, outre l'examen clinique, une gazométrie artérielle de repos et une oxymétrie pulsée d'exercice; ce travail n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes en terme de mortalité ou de morbidité (hospitalisations). Cependant les effectifs étaient faibles (25 patients par groupe), la puissance statistique de l'essai n'a pas été calculée et le nombre de patients nécessaire n'a pas été évalué a priori, et le recul n'a été que de 1 an; ces limites ne permettent pas de tirer de conclusion des résultats présentés.

Les recommandations de l'ERS préconisent une surveillance de la spirométrie tous les ans pour les BPCO dont le VEMS est supérieur à 70 % de la valeur théorique sans dyspnée (patients pour lesquels aucun traitement pharmacologique n'est préconisé), et tous les 6-12 mois pour les BPCO avec dyspnée (patients traités par bronchodilatateurs). Une surveillance spirométrique et gazométrique est recommandée tous les 6 mois pour les BPCO modérées et sévères ( $VEMS < 70\%$  de la valeur théorique) [64].

La Canadian Medical Association recommande une surveillance annuelle de la spirométrie chez les sujets tabagiques (sans qu'un seuil de consommation ne soit précisé), les sujets présentant des symptômes respiratoires chroniques ou récidivants, et les sujets ayant des antécédents familiaux de maladies respiratoires [65].

La Veterans Administration recommande, pour les patients sous oxygénothérapie au long cours, une surveillance gazométrique bi-annuelle la première année, puis annuelle [122].

L'argumentaire des Références Médicales Opposables (RMO) sur l'oxygénothérapie au long cours propose quant à lui une surveillance gazométrique tous les 3-6 mois selon la sévérité de l'hypoxémie, la réglementation française demandant une surveillance au minimum annuelle de cet examen [76].

Enfin, les recommandations de l'ATS ne préconisent quant à elles aucun rythme particulier, de même que l'argumentaire des RMO concernant les EFR [66, 67].

## 3.2 Propositions du groupe de travail

### 3.2.1 Objectifs généraux de la surveillance des BPCO

La surveillance des BPCO a pour but de répondre à plusieurs objectifs généraux :

- Sensibilisation de la population générale aux risques fonctionnels liés à l'intoxication tabagique.

- Prévention de la survenue d'un syndrome ventilatoire obstructif chez les tabagiques, ceci nécessitant : l'identification des sujets fumeurs présentant une susceptibilité accrue à la survenue d'une telle anomalie fonctionnelle; et l'arrêt de l'intoxication, pouvant éventuellement être facilité chez certains de ces sujets par une sensibilisation aux anomalies fonctionnelles constatées.

- Mise en route précoce d'un traitement chez les sujets souffrant déjà d'un syndrome ventilatoire obstructif, afin de retarder la survenue d'une gêne fonctionnelle invalidante ou d'une insuffisance respiratoire.

- Prévention des risques professionnels.

- Surveillance évolutive pour adaptation des traitements et si nécessaire recherche et traitement des facteurs pouvant aggraver la maladie ou être aggravés par elle.

La poursuite de ces objectifs se justifie par les constatations suivantes [120] :

- Environ 30-50 % de la population des pays industrialisés est tabagique [120];

- 10-20 % de ces sujets vont développer une BPCO [120];

- la sensibilité des symptômes respiratoires pour la détection d'un syndrome ventilatoire obstructif est mauvaise surtout chez les sujets jeunes à faible tabagisme cumulatif (30-40 % lorsque le tabagisme est  $< 20$  paquet-années) [120];

- la découverte d'un syndrome ventilatoire obstructif débutant pourrait motiver plus fortement l'arrêt précoce du tabagisme chez les sujets les plus susceptibles [123];

- la mise en route précoce d'un traitement bronchodilatateur ou anti-inflammatoire pourrait ralentir l'évolution de la maladie; ceci n'a cependant pas été démontré pour les anticholinergiques inhalés [16]; les corticostéroïdes pourraient avoir une telle efficacité [20, 124-133], qui reste cependant à confirmer par les larges études prospectives en

cours [134]; des interventions comme la kinésithérapie pourraient aussi avoir un intérêt à un stade précoce (prévention de la distension, réentraînement musculaire et ventilatoire), sans que ce point soit démontré non plus [91, 92].

### 3.2.2 Principes gouvernant la répétition des examens

Les examens indiqués doivent être répétés afin de s'assurer de leur validité et d'établir un profil évolutif; celui-ci, pour être fiable, nécessite un minimum de mesures réalisées sur une période de 1 à 2 ans (5 mesures sur 18 mois pour la Lung Health Study, par exemple) [61, 64, 65, 134-136]; il procure des indications sur le risque de survenue d'un syndrome obstructif ou d'une insuffisance respiratoire chez un sujet donné. Si l'état du sujet est stable d'après le profil évolutif initial, les examens peuvent être espacés.

### 3.2.3 Examens complémentaires proposés pour la surveillance systématique en état stable, selon le stade évolutif

Afin de répondre aux objectifs fixés plus haut, le groupe a proposé, pour aborder le problème de la surveillance systématique, une classification pragmatique basée sur la situation clinique et fonctionnelle initiale. Cette classification se veut simple, et ne prétend pas inclure tous les cas de figures, qu'il est impossible de tous recenser et individualiser.

Les examens et rythmes proposés ici correspondent au *minimum* recommandé; ils peuvent être complétés par d'autres examens et le rythme de leur réalisation peut être modifié en fonction des données concernant les intérêts respectifs des différents examens et en fonction des caractéristiques cliniques et évolutives du malade (c'est à dire pour une sévérité fonctionnelle donnée selon l'âge, l'importance du tabagisme cumulatif et la poursuite éventuelle de celui-ci, et la survenue de modifications des symptômes ou du traitement); leur mise en oeuvre doit toujours être adaptée à chaque cas particulier.

Il est apparu raisonnable, quoique non validé, de proposer que la fréquence de réalisation des bilans de surveillance soit d'autant plus élevée que le stade évolutif est avancé, que le déclin du VEMS est rapide, que le tabagisme est important et/ou poursuivi, et que l'âge est élevé. Dans les formes évoluées (malades sous oxygénothérapie), les EFR ne sont pas toujours réalisables; c'est pourquoi le plus souvent la surveillance ne portera plus que sur les gaz du sang.

La surveillance clinique en état stable est recommandée à une fréquence double de la surveillance para-clinique, dans le cas général.

#### 3.2.3.1 Malades ne présentant pas de syndrome obstructif, tabagiques à plus de 20 paquet-années

Une surveillance bi-annuelle du DEP peut être effectuée, toute anomalie (DEP <80 % de la théorique) ou décroissance

rapide (-10 % ou 50 l/min/an) devant conduire à réaliser une EFR. Ce type de surveillance présente l'avantage de pouvoir être réalisé par le médecin traitant, dans le cadre de l'examen clinique. Une surveillance des EFR tous les 2 ans est de plus souhaitable.

#### 3.2.3.2 Malades présentant un syndrome obstructif avec VEMS supérieur à 50 % de la valeur théorique

Les EFR et la radiographie thoracique doivent être surveillées tous les 1 à 2 ans.

#### 3.2.3.3 Malades présentant un syndrome obstructif avec un VEMS inférieur à 50 % de la valeur théorique

La surveillance doit être réalisée tous les ans et comprendre : EFR, gazométrie artérielle, radiographie thoracique. Une gazométrie artérielle d'exercice ou au minimum un test de marche et une oxymétrie nocturne sont souhaitables, en particulier lorsque la gêne paraît disproportionnée par rapport aux données des EFR.

#### 3.2.3.4 Malades sous oxygénothérapie au long cours

La gazométrie artérielle doit être effectuée tous les 3 à 6 mois. Dans les intervalles, la mesure transcutanée de la SpO<sub>2</sub> peut être envisagée afin de s'assurer de l'efficacité de l'oxygénothérapie.

Une EFR annuelle peut être effectuée lorsqu'elle est possible. Elle est particulièrement justifiée en cas de modifications thérapeutiques portant sur les traitements bronchodilatateurs ou anti-inflammatoires bronchiques.

## 3.3 Recommandations

Les tableaux ci-après résument la place dans la surveillance des différents examens, séparés en examens « de base » (systématiques) et examens « supplémentaires » pouvant être indiqués selon les situations cliniques.

Les cadences indiquées le sont à titre indicatif et doivent être adaptées à chaque cas particulier. Elles s'effacent en pratique souvent devant les événements intercurrents.

La classification du degré de l'obstruction bronchique selon le VEMS ne reflète pas à elle seule les différents stades de sévérité des BPCO, car de nombreuses variables autres que le VEMS participent à conditionner cette sévérité. Elle a cependant le mérite de la simplicité.

#### CLASSIFICATION DU DEGRÉ D'OBSTRUCTION BRONCHIQUE SELON LE VEMS

- Obstruction bronchique modérée : VEMS > 50 % et < 80 % de la valeur théorique.
- Obstruction bronchique modérément sévère : VEMS < 50 % et > 35 % de la valeur théorique.
- Obstruction bronchique sévère : VEMS < 35 % de la valeur théorique.

## 1. SURVEILLANCE MINIMALE POUR TOUT SUJET ATTEINT OU À RISQUE DE BC OU DE BPCO

Tabagisme > 20 PA sans SVO, âge > 55 ans	Obstruction bronchique modérée	Obstruction bronchique modérément sévère à sévère sans oxygénothérapie à long terme	Oxygénothérapie à long terme
Au mieux EFR/2 ans	Radio. de thorax/1-2 ans	EFR/an	EFR/an si possible
Au minimum examen clinique incluant la mesure du DEP / 6 mois * Puis EFR si : — DEP < 80 % — Diminution du DEP - de plus de 10 %/an - ou de plus de 50 l/min/an	EFR/1-2 ans	Radio. de thorax/an  Gazométrie artérielle/an	Radio. de thorax/an  Gazométrie artérielle/ 3 à 6 mois SaO <sub>2</sub> dans les inter- valles

\* La mesure du DEP au moyen d'un débitmètre de pointe (ou peak-flow) étant un examen peu sensible pour le diagnostic d'obstruction bronchique, il constitue un mauvais examen de dépistage. Du fait de la faible sensibilité des symptômes et de l'examen physique, il est cependant préférable à l'absence de toute mesure de la fonction ventilatoire et doit donc faire partie de l'examen clinique au même titre que la mesure de la pression artérielle; cependant il ne saurait être considéré comme suffisant pour le diagnostic des anomalies fonctionnelles.

2. EXAMENS SUPPLÉMENTAIRES  
(selon les situations particulières)

Indication	Examens	Objectif
Discordance clinico-fonctionnelle Aggravation inexplicée	Numération sanguine  Bilan cardio-vasculaire (ECG +/- échocardiographie, holter, scintigraphie, cathétérisme,..) Tests d'exercice (test de marche, oxymétrie ou gazométrie d'exercice, VO <sub>2</sub> max)  Scanner thoracique Oxymétrie nocturne  Polysomnographie  Pmax	Recherche d'une polyglobulie ou d'une anémie Recherche d'une HTAP Recherche d'une IVG, de troubles du rythme, d'une ischémie myocardique Évaluation du retentissement sur les échanges gazeux à l'exercice Réentraînement Évaluation du degré d'emphysème Recherche de désaturations au cours du sommeil Diagnostic de SAOS en cas de suspicion clinique Diagnostic du mécanisme apnéique ou non de désaturations nocturnes Faiblesse des muscles respiratoires (dénutrition, stéroïdes oraux)
Discordance clinico-fonctionnelle Suspicion clinique (hypersécrétion) ou radiologique de DDB Suspicion radiologique de bulles	Scanner thoracique	Recherche et bilan de bulles et de leur retentissement, ou d'une DDB associée
Suspicion clinique de foyer infectieux ORL ou bucco-dentaire	Examen spécialisé Imagerie	Prévention de l'ensemencement sous-glottique
Résistance aux antibiotiques	Prélèvement bactériologique	Identification du germe

## IV. Prévention

Ainsi que le recommandent les sociétés de pneumologie européenne et des Etats-Unis [64, 66], l'aide à l'arrêt du tabagisme doit être proposée à tous les patients atteints de BPCO. Associée aux autres méthodes thérapeutiques, le sevrage continu et prolongé sur une période de plusieurs années est capable de s'opposer à la progression de l'obstruction bronchique, de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire, les données manquant actuellement pour apprécier son effet sur la mortalité de ces malades.

### 1. TABAGISME : PRÉVENTION ET ARRÊT

#### 1.1 L'arrêt de l'usage du tabac chez le patient atteint de BPCO est-il capable de ralentir le déclin du VEMS et de réduire la mortalité ?

L'étude de Fletcher et coll [22] montre que l'arrêt de l'usage du tabac chez les fumeurs atteints par une obstruction bronchique non réversible entraîne une réduction dans le temps de la chute de leur VEMS, dont les valeurs tendent en moyenne à décroître parallèlement à celles des non fumeurs. L'espérance de vie est accrue, et la probabilité de l'insuffisance respiratoire et du handicap réduite, chez les patients qui arrêtent de fumer, comme cela avait été constaté dans les études prospectives initiales [137-139]. Ces résultats concernent des séries recrutées dans des populations au travail. Il peut ne pas en être de même à partir des séries cliniques observées chez les malades dans lesquelles les fumeurs qui arrêtent sont ceux qui ont une maladie plus évoluée que ceux qui poursuivent le tabac. Dans ces cas, qui correspondent à des formes très avancées de la maladie obstructive, la progression du trouble fonctionnel pourrait se poursuivre en dépit du sevrage [140, 141]. Toutefois, l'arrêt du tabagisme, particulièrement après le début des symptômes respiratoires liés à l'usage du tabac, réduit lentement l'excès de risque de mortalité chez les patients atteints de BPCO [142]. Dans l'étude américaine chez les anciens combattants [143], le taux de mortalité était réduit de 17 % après 10 ans d'arrêt et de 83 % après 20 ans de sevrage.

Sur la base de ces données, l'arrêt du tabagisme chez les sujets au travail et/ou présentant des symptômes respiratoires liés à l'usage du tabac est capable de ralentir la progression du syndrome ventilatoire obstructif mesuré sur le VEMS, et de réduire de manière significative l'excès de risque de mortalité après une période de 10 à 20 ans de sevrage continu.

#### 1.2 Dispose-t-on de méthodes efficaces permettant aux patients atteints de BPCO d'arrêter de fumer de manière prolongée, et d'observer une amélioration de leur pronostic fonctionnel ?

Les chances d'arrêt prolongé et durable chez les fumeurs bronchitiques chroniques sont considérées comme réduites [144]. L'étude Lung Health Study, dont les premiers résultats ont été récemment publiés [16], apporte des éléments encourageants. Cet essai contrôlé multicentrique a inclus, à partir de 73 000 fumeurs, près de 6 000 personnes atteintes de BPCO avec obstruction bronchique modérée. L'objectif était de tester l'efficacité de la prescription de gomme à mâcher à la nicotine associée à un soutien psychologique pour obtenir l'arrêt du tabagisme, et celle de l'administration d'un bronchodilatateur (bromure d'ipratropium) par aérosol. Le résultat le plus significatif concerne la réduction du déclin du VEMS dans les groupes comportant l'arrêt du tabagisme. Le taux d'arrêt à 5 ans, apprécié selon les critères les plus rigoureux (arrêt maintenu pendant 5 ans, c'est-à-dire vérifié et validé sur les marqueurs biologiques du tabagisme lors de chaque visite annuelle) est remarquable : 22 % contre 5 % dans le groupe contrôle. Le déclin cumulatif moyen du VEMS à 5 ans est de 267 ml dans le groupe contrôle et de 209 ml dans le groupe traité. Dans ce dernier groupe les sujets arrêtant de fumer de manière continue pendant les 5 ans de l'étude perdent 72 ml alors que ceux qui continuent de fumer perdent 301 ml. Par contre, dans le groupe traité par bronchodilatateur, le gain de VEMS observé la première année ne se maintient pas. Au terme des 5 ans de l'étude, la chute du VEMS était comparable dans le groupe contrôle et dans le groupe traité par bronchodilatateur, à la différence du gain enregistré lors de la première année au bénéfice du groupe traité. Il s'agit de la première étude qui démontre que l'arrêt du tabagisme, à la condition qu'il soit prolongé sur 5 ans, est susceptible de s'opposer à la chute de la fonction respiratoire. Ce résultat doit être confirmé par d'autres études.

Associé aux autres moyens thérapeutiques, un programme d'aide à l'arrêt du tabagisme serait donc capable, à la condition de soutenir régulièrement ces malades chroniques, de retarder l'apparition de l'insuffisance respiratoire clinique et peut être le décès.

#### 1.3 Méthodes d'aide à l'arrêt du tabagisme évaluées chez les fumeurs non malades

Les personnes demandeuses d'une aide à l'arrêt du tabagisme, qui nous servent de source d'information dans la littérature (car ce sont elles qui sont incluses dans les essais cliniques), représentent moins de 10 % de tous ceux qui essayeront d'arrêter [145], soit environ 4 % de l'ensemble des fumeurs.

### 1.3.1 Aide non médicamenteuse

La réalisation d'un plan d'action contre le tabagisme (éducation sanitaire, interdiction de la publicité, augmentation des prix et interdiction de fumer dans les lieux clos), représente un élément capital pour aider à arrêter de fumer les nombreux fumeurs qui tentent de le faire [145].

Le conseil d'arrêt répété, clair et non équivoque a fait la preuve de son efficacité. Associé à une aide psychologique et relationnelle, il est suffisant chez la majorité des sujets qui interrompent leur tabagisme, et doit donc être proposé à tous les fumeurs.

La majorité des « non demandeurs d'aide » sont l'objet de recherches menées sur les taux d'arrêt obtenus par un simple conseil d'arrêt de fumer, dans des essais en médecine générale ou dans les suivis des campagnes d'aide à l'arrêt sur les médias. Dans ces deux derniers cas, tous les fumeurs, quel que soit leur stade dans l'évolution vers la décision d'arrêt, sont confondus, et le taux d'arrêt continu est de 1 à 5 % plus élevé que dans les groupes témoins [146, 147].

Si l'ensemble des médecins français dispensaient un conseil bref et clair d'arrêt à l'ensemble de leurs patients fumeurs, on a calculé que 2 à 300 000 personnes arrêteraient de fumer définitivement chaque année en France.

Enfin certaines techniques très utilisées, telles l'acupuncture et l'hypnose, posent des problèmes d'évaluation mal résolus, et n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées.

### 1.3.2 Traitement substitutif

Le traitement substitutif par la nicotine n'a d'effet significatif sur le taux d'arrêt de fumer que s'il s'accompagne d'un soutien psychologique actif.

#### 1.3.2.1 Gomme à mâcher à la nicotine

Dans le cadre des consultations spécialisées d'aide au sevrage tabagique (s'adressant aux sujets demandeurs d'une aide), les taux de succès sont significativement supérieurs à 6 et 12 mois avec la gomme à la nicotine contre la gomme placebo, respectivement 27 % contre 18 % et 23 % contre 13 % [148]. Cette différence n'est pas trouvée dans les essais chez les généralistes. L'utilisation des gommes contenant de plus fortes doses de nicotine (4 mg) augmente les taux de succès à 1 an, 40,2 % contre 26,7 % pour la gomme placebo [149]. L'adaptation de la posologie de la gomme à la dépendance des fumeurs augmente considérablement le succès du sevrage [150]. Enfin 13 à 18 % des patients traités continuent d'utiliser la gomme après 1 an malgré les conseils d'arrêt [151].

#### 1.3.2.2 Système transdermique

D'apparition plus récente, nous ne disposons que de 2 études avec un suivi nettement supérieur à la durée du traitement, l'une à 6 mois — 26 % d'abstention contre 12

% pour le timbre placebo [152] — l'autre à 12 mois — 17 % contre 4 % [153], puis à 24 mois — 11,7 contre 2,8 % [154]

#### 1.3.2.3 Spray nasal

A 12 mois, 26 % des sujets sont abstinents sous spray actif contre 10 % sous spray placebo. Toutefois, 43 % des sujets sevrés utilisent encore le spray au 12<sup>e</sup> mois, et les effets secondaires locaux, présents dans 80 % des cas, ont été jugés intolérables dans 20 % des cas [155].

## 2 POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

### 2.1 Quelles sont les mesures préventives ?

#### 2.1.1 Pollution urbaine

Dans la mesure où les relations entre pollution atmosphérique et santé traduisent des effets faibles en termes de risque individuel mais concernent des populations importantes, il convient de s'interroger sur la nécessité de renforcer d'une part, les mesures de contrôle de la pollution urbaine de fond, ce qui permettrait également de diminuer la fréquence des épisodes de pollution, et d'autre part, les actions de prévention et d'information des insuffisants respiratoires lors de la survenue d'épisodes de pollution liées à l'ozone et au dioxyde d'azote.

Les Directives Européennes de qualité de l'air, transcrites en droit français, portent sur quatre polluants ou ensemble de polluants : le couple dioxyde de soufre-particules en suspension, le plomb, le dioxyde d'azote et l'ozone. La révision de ces normes devrait conduire à une diminution des valeurs de référence. D'autres directives portent sur la qualité des combustibles (teneurs en soufre des fiouls) et des carburants (teneurs en plomb et en benzène des essences), sur les grandes installations de combustion et les installations d'incinération de déchets ménagers. Enfin des mesures réglementaires s'adressent à l'ensemble des véhicules particuliers ou utilitaires, à essence ou de type Diesel. Afin de respecter ces contraintes d'émission, les constructeurs d'automobiles à essence utilisent maintenant des dispositifs d'échappement à catalyseurs.

Néanmoins, compte tenu de l'impact sanitaire des pics de pollution observés aujourd'hui, les efforts entrepris depuis 30 ans pour lutter contre la pollution acido-particulaire doivent être poursuivis, et l'utilisation des véhicules particuliers est à limiter au profit des transports en commun ou d'autres moyens de transport, afin de mieux maîtriser la pollution photo-oxydante.

En Ile de France, a été mis en place depuis avril 1994 un système d'alerte et d'information du public lors des courtes pointes de pollution, qui apparaissent lorsque les conditions de dispersion atmosphérique des polluants sont mauvaises et que les polluants s'accumulent. Ce système comprend deux

niveaux d'intervention : la réduction des émissions et l'information des personnes sensibles avec des conseils sanitaires.

Un système de surveillance de santé publique de la pollution atmosphérique en Ile de France est en projet. Son principe est de coupler de façon permanente les mesures environnementales recueillies systématiquement par le réseau de surveillance et des données d'activité sanitaire en rapport avec des pathologies dont le lien avec la pollution atmosphérique est déjà bien établi (mortalité, admissions hospitalières, visites médicales à domicile, absentéisme professionnel).

### 2.1.2 Pollution domestique

Pour limiter les aérocontaminants dans l'atmosphère des locaux, il convient d'une part, d'assurer en permanence une bonne ventilation et d'autre part, d'agir sur les sources potentielles de pollution intérieure. Les appareils de combustion font l'objet de normes techniques et doivent respecter des valeurs limites d'émissions en monoxyde de carbone qui pourraient être étendues au dioxyde d'azote. En France, aucun texte ne réglemente actuellement la performance des matériaux vis-à-vis de la qualité de l'air. Les dispositions européennes en préparation devraient tendre à limiter l'usage des matériaux susceptibles de libérer des polluants (revêtements de sol, matériaux d'isolation, peintures, vernis...). Afin de réduire les émissions de composés organiques volatils, on conseillera un usage modéré des produits d'entretien et de bricolage, un rangement dans des endroits bien ventilés, un achat limité aux quantités immédiatement nécessaires et enfin le respect impératif des précautions d'emploi. On peut également recommander une ventilation importante des locaux neufs ou rénovés, et l'utilisation préférentielle des produits et matériaux les moins émissifs. Ainsi, les moyens de prévention (respect des systèmes de ventilation, usage convenable des locaux, mode de vie adapté aux occupants, maîtrise des sources endogènes de pollution chimique) relèvent essentiellement de l'action personnelle des occupants.

## 2.2 En conclusion

La pollution atmosphérique urbaine, de nature chimique et particulaire même aux niveaux aujourd'hui observés, a un effet sur le déclenchement des exacerbations de BPCO. Des incertitudes persistent encore sur le rôle de la pollution domestique. Néanmoins, l'état des connaissances actuelles, présenté au chapitre II.2.2, permet d'affirmer que l'on peut diminuer la fréquence des exacerbations de ces maladies par une réduction de la pollution atmosphérique urbaine. La prévention, qui a pour objectif de maîtriser les sources d'émission de ces polluants, repose à la fois sur les pouvoirs publics pour fixer des normes et pour gérer l'espace urbain, les professionnels par la conception des matériaux et des

équipements, et les citoyens par l'amélioration du mode de vie et des conditions d'utilisation et d'entretien des matériels et produits domestiques.

## 3. INFECTIONS RESPIRATOIRES

### 3.1 Rôle de l'antibiothérapie des exacerbations dans la prévention de l'aggravation des BPCO

L'antibiothérapie doit permettre de limiter le risque d'exacerbation respiratoire et donc d'augmentation de la mortalité, chez les malades présentant une exacerbation d'origine infectieuse et une insuffisance respiratoire [6]. Dans ce cadre, les indications de mise en route d'une antibiothérapie sont traitées dans le chapitre « Traitement antibiotique des exacerbations ». Par ailleurs, aucune donnée ne suggère une influence de l'antibiothérapie lors des exacerbations sur le déclin du VEMS, déclin qui n'est pas modifié par la fréquence des exacerbations [28].

### 3.2 Antibio prophylaxie des exacerbations de BPCO

Elle n'est pas, en règle générale, recommandée, et est habituellement abandonnée.

Seuls les patients ayant plus de 4 exacerbations par an, semblent pouvoir en bénéficier [156].

En réalité toutes les études sont anciennes, et la question des prophylaxies antibiotiques devrait probablement être reposée, ou en tout cas donner lieu à de nouvelles études.

### 3.3 Rôle des vaccinations

La vaccination anti-grippale est recommandée, et son efficacité admise dans la réduction des complications respiratoires des BPCO [31, 157, 158].

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée, mais son efficacité non démontrée dans les BPCO, contrairement aux infections invasives (pneumonies avec bactériémies) [159, 160].

### 3.4 Intérêts des immunomodulateurs

Les extraits bactériens (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, etc...) ayant des propriétés immunomodulatrices (Biostim, Imocur, Ribomunyl) n'ont pas d'activité comme traitement curatif.

Leur intérêt en prophylaxie des exacerbations infectieuses n'est pas suffisamment établi pour en proposer une utilisation large (résultats contradictoires de deux méta-analyses [161, 162], étude préliminaire de Orcel et coll. [163]).

### 3.5 Aérosols d'antibiotiques

Les aérosols d'antibiotiques ne sont pas validés dans les BPCO, que ce soit à visée curative lors des surinfections, ou à visée préventive.

#### 4. ASPECTS SPÉCIFIQUES DE L'ADULTE : RISQUES PROFESSIONNELS

La prévention technique de l'exposition aux aérocontaminants est précisée dans le code du travail (article L. 230) et s'applique aux BPCO d'origine professionnelle [164].

Les principales étapes sont :

1. L'identification des risques
2. L'évaluation avec notamment la mesure des concentrations à comparer aux valeurs moyennes d'exposition et aux valeurs limites d'exposition.
3. La maîtrise des risques qui fait appel en priorité aux moyens collectifs de prévention (substitution des substances nocives, diminution de l'émission, ventilation adéquate ...) puis à la prévention individuelle (masques, cagoules,...)

En fonction des risques d'exposition, une surveillance médicale adaptée doit être instaurée, voire le reclassement des sujets atteints de BPCO. La prévention en entreprise a un coût qui doit être comparé au coût de la non-prévention, coûts financiers mais aussi humains.

La prévention est toutefois limitée par l'arrêt de la surveillance à la fin de la période d'exposition. Or une surveillance post-emploi devrait être mise en place.

D'autre part les professions indépendantes (boulangers, artisans travaillant le bois, ...) sont souvent très exposées à de fortes concentrations d'aérocontaminants mais ne bénéficient d'aucune surveillance systématique.

Chez les salariés, de rares cas de BPCO peuvent bénéficier de la reconnaissance en maladies professionnelles indemnisables [165].

En conclusion, une prévention efficace des BPCO nécessite l'implication de tous, salariés, employeurs (dont la prévention est la responsabilité), médecins. Des échanges d'information, tout en préservant le secret professionnel, s'avèrent donc indispensables entre les différents interlocuteurs notamment médecin traitant-médecin du travail, pour une meilleure prévention individuelle mais aussi collective.

#### 5. ASPECTS SPÉCIFIQUES DE L'ENFANT

Les données pathogéniques récentes suggèrent que l'inflammation prolongée des petites voies aériennes, débutant dans l'enfance, favorise le développement de la BPCO. L'évolution de la BPCO est marquée par une perte prématurée et accélérée de la fonction pulmonaire sur de nombreuses années. Dans cette maladie chronique, il est logique de penser que le début puisse se situer dans l'enfance avec une longue période de latence infraclinique.

Le rôle du tabagisme passif (TP) dans l'augmentation de la prévalence des symptômes respiratoires chez l'enfant est clairement démontré. Le TP est responsable d'une diminution de la fonction pulmonaire. La précocité de l'exposition et surtout celle anténatale, semble être un facteur déterminant [49, 50].

Le rôle des infections respiratoires de la petite enfance dans le développement d'une pathologie respiratoire chronique chez l'adulte a été longtemps controversé. Des données récentes confirment l'existence d'un lien significatif entre une pneumonie avant l'âge de 2 ans chez les sujets masculins et une diminution significative du VEMS à l'âge adulte [51]. Mais on ne peut exclure l'existence de facteurs prédisposant à la fois à la pneumonie et à la BPCO. Des anomalies fonctionnelles observées après une infection des voies respiratoires basses dans la petite enfance peuvent être présentes avant l'infection et prédisposer à celle-ci. Une susceptibilité individuelle, exacerbée par une infection des voies respiratoires basses dans la petite enfance, peut favoriser le développement d'une pathologie respiratoire chronique à l'âge adulte [52, 53].

Les rôles éventuels d'une naissance prématurée et d'un asthme parental méritent d'être confirmés.

Chez l'enfant aucune étude prospective ne démontre que la prévention de ces risques s'accompagne d'une diminution de l'incidence des BPCO.

En tant que moyens pratiques de prévention, on peut cependant à l'heure actuelle donner les conseils suivants:

1. Tout tabagisme actif ou passif doit être formellement proscrit chez la femme enceinte.
2. Les enfants ne doivent pas être exposés à un tabagisme passif.
3. Il faut développer les moyens de prévention du tabagisme actif chez les adolescents.
4. Toute pneumonie, ou autre pathologie respiratoire basse, survenant précocement, surtout avant l'âge de 2 ans, doit être traitée de manière active afin d'obtenir une guérison totale.
5. Il importe de lutter contre la prématurité.

#### 6. TRAITEMENT SUBSTITUTIF DU DÉFICIT EN ALPHA 1-ANTITRYPSINE ( 1-AT)

L'objectif d'un tel traitement est d'obtenir une augmentation du taux sérique d' 1-AT au dessus du seuil de protection. L'hypothèse est que ceci permettrait de restaurer un taux suffisant dans l'appareil respiratoire, de ralentir le déclin de la fonction ventilatoire, et d'améliorer ainsi les symptômes, la qualité de vie et la survie des malades. Il a été démontré qu'il est possible d'obtenir des taux sériques suffisants par l'administration parentérale de 60 mg/kg/sem ou 250 mg/kg/mois d' 1-AT. Les essais thérapeutiques disponibles n'ont pas une méthodologie permettant de conclure formellement quant à l'efficacité clinique à long terme de ce traitement, dans la mesure où il s'agit d'essais non contrôlés dans lesquels les populations étudiées sont hétérogènes sur le plan du tabagisme, de l'atopie, des traitements concomitants, de la fonction ventilatoire initiale et de la vitesse de déclin du VEMS avant la mise sous traitement

[166, 167]. De plus, dans un essai comparant 235 sujets déficients en 1-AT non fumeurs traités par 1-AT suivis 3 ans à 161 fumeurs et non fumeurs suivis 7 ans sans traitement substitutif, le déclin du VEMS était de 63 ml/an dans le premier groupe contre 58 ml/an chez les non-fumeurs du second [166]. A l'heure actuelle, le traitement substitutif ne doit donc être prescrit que dans le cadre d'essais cliniques, et la méthodologie de ceux-ci doit être améliorée malgré les difficultés liées à la rareté de la maladie.

## V. Traitement des malades en état stable

### 1. AGENTS PHARMACOLOGIQUES

#### 1.1 Bronchodilatateurs

Trois types de bronchodilatateurs, les bêta2-adrénergiques, les anticholinergiques et les méthylxanthines, peuvent permettre une amélioration symptomatique. Les bêta2-adrénergiques et les anticholinergiques sont efficaces et peuvent avoir des effets additifs à doses sous-maximales [168]. Les méthylxanthines ont des indications limitées par leurs effets indésirables. Il n'existe pas de relation nette entre les effets bronchodilatateurs des bêta-2-adrénergiques et ceux des agents anti-cholinergiques [169]; il n'existe pas non plus de relation entre l'amélioration des symptômes et l'amélioration spirométrique [170]. Enfin, la voie inhalée doit être utilisée quand cela est possible, car elle expose à moins d'effets secondaires que la voie générale. L'information sur le manie-ment du dispositif utilisé doit être aussi précise que possible et une vérification périodique est nécessaire.

##### 1.1.1 Bêta-2-adrénergiques

Les bêta-2-adrénergiques à courte durée d'action induisent une bronchodilatation en quelques minutes, maximum en 15-30 minutes et durant jusqu'à 5-6 heures. Il n'existe encore que peu d'études démontrant le bénéfice au long cours des bêta-2-adrénergiques à longue durée d'action. Le salmétérol prescrit pendant 12 semaines a été associé à une amélioration symptomatique nette chez des malades atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, même chez ceux dont l'obstruction apparaissait comme non réversible [171].

Au cours des exacerbations, il n'y a pas d'arguments décisifs pour préférer un bêta-2-adrénergique ou un anticholinergique; les bêta-2-adrénergiques peuvent provoquer une chute transitoire de la PaO<sub>2</sub> après leur administration, ce qui ne se produit pas avec les anticholinergiques [172, 173].

##### 1.1.2 Anticholinergiques

Le délai d'apparition de l'action des agents anticholinergiques est plus long que celui des bêta-2-adrénergiques,

maximum en 30-90 minutes; les effets persistent 4-6 heures avec l'ipratropium et 6-8 heures avec l'oxitropium. Quelques études suggèrent que les anticholinergiques sont plus actifs que les bêta-2-adrénergiques dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives [173-177]. En raison des variations individuelles d'efficacité, il peut être justifié, quand la réponse symptomatique à la première prescription (bêta-2-adrénergique ou anticholinergique) n'a pas été satisfaisante, soit de changer de classe de bronchodilatateur, soit d'associer un bêta-2-adrénergique et un anticholinergique. Il n'a pas été démontré de tolérance aux anticholinergiques [175] et leurs effets secondaires sont très rares et bénins. Il n'y a pas d'effet anticholinergique systémique aux doses usuelles. De nouveaux anticholinergiques à longue durée d'action sont en cours d'évaluation [178].

##### 1.1.3 Méthylxanthines

Elles ont un effet bronchodilatateur comparable ou inférieur à celui des bêta-2-adrénergiques ou des anticholinergiques [179, 180]. Il existe d'autres effets potentiellement bénéfiques des méthylxanthines (vasodilatation pulmonaire et systémique, effet diurétique, stimulation du système nerveux central). Les effets pharmacologiques sur les muscles respiratoires ne semblent pas avoir d'implication aux doses thérapeutiques usuelles. Les effets secondaires sont nombreux. Les effets thérapeutiques s'observent au-dessus d'une concentration sérique de 5 µg/ml et les effets indésirables augmentent considérablement au-dessus de 15 µg/ml; de nombreuses interactions peuvent être observées avec le tabagisme, la prise d'anticonvulsivants ou de rifampicine qui accélèrent le métabolisme hépatique des méthylxanthines. Le vieillissement, une fièvre, une insuffisance cardiaque ou hépatique, la prise de cimétidine, d'érythromycine, de méxilitine, de ticlopidine, de viloxazine, de ciprofloxacine ou d'énoxacine augmentent les taux sanguins de méthylxanthine.

##### 1.1.4 En résumé

Les bronchodilatateurs sont indiqués chez les patients porteurs d'une BPCO lorsqu'il existe une dyspnée.

Pour chaque malade, le choix du ou des bronchodilatateurs prescrits doit se baser sur son efficacité sur les symptômes et doit reposer sur les données suivantes : l'efficacité et la durée d'action des anticholinergiques sont au moins égales à celles des bêta-2-adrénergiques; les effets ad-verse des anticholinergiques sont moindres que ceux des bêta-2-adrénergiques; le délai d'action des anticholinergiques est plus long que celui des bêta-2-adrénergiques; les méthylxanthines ont un moins bon rapport efficacité/tolérance que les anticholinergiques et les bêta-2-adrénergiques; enfin sur un plan général la voie inhalée est celle qui bénéficie du meilleur rapport efficacité/tolérance.

En conséquence, la voie inhalée est préférable à la voie systémique à chaque fois qu'elle est possible; une utilisation systématique continue de bronchodilatateurs inhalés peut être prescrite en cas de symptômes continus, le choix initial portant sur les anticholinergiques. En cas de symptômes variables, les bronchodilatateurs inhalés seront prescrits à la demande, le choix initial portant sur les bêta-2-adrénergiques. L'efficacité insuffisante d'un bronchodilatateur doit conduire à changer de classe thérapeutique ou/puis à les associer. En cas de symptômes à la fois continus et paroxystiques, les bêta-2-adrénergiques et les anticholinergiques peuvent être associés d'emblée. En cas de symptômes continus et d'efficacité des bêta-2-adrénergiques, les bêta-2-adrénergiques inhalés à longue durée d'action peuvent être proposés. Les méthylxanthines doivent être réservées aux échecs des bronchodilatateurs inhalés (seules ou en association avec eux).

La prescription de traitements inhalés implique d'éduquer le malade à l'utilisation du dispositif d'inhalation choisi, et de vérifier régulièrement sa bonne utilisation. Pour certaines classes (bêta-2-adrénergiques, méthylxanthines), la voie orale peut être utilisée en cas d'impossibilité d'utiliser la voie inhalée.

## 1.2 Corticostéroïdes oraux ou inhalés

Chez les malades porteurs de maladies bronchiques chroniques, les corticostéroïdes peuvent être prescrits par voie inhalée ou par voie générale. S'ils ont un rôle très important dans le traitement de l'asthme, leur place dans le traitement des BPCO n'est pas clairement établie.

### 1.2.1 Corticothérapie orale

La prescription des corticostéroïdes par voie générale peut, selon certains travaux, être bénéfique au cours des exacerbations des BPCO chez des patients présentant un syndrome obstructif sévère [181]. En revanche les résultats des études concernant la prescription d'une corticothérapie orale chez des malades en état stable sont divergents quant aux bénéfices obtenus. Il paraît exister un sous groupe de malades (environ 10 à 30 % selon les études) chez lesquels la corticothérapie orale améliore la fonction ventilatoire à court terme et en ralentit le déclin à long terme [182]. Les facteurs prédictifs de cette réponse à la corticothérapie ne sont pas clairement identifiés (degré d'hyperréactivité bronchique, emphysème...). Ceci a amené à proposer un test aux corticoïdes oraux pour définir les répondeurs; le plus souvent on administre 0,5 mg/kg/j de prednisolone ou équivalent pendant 2 à 4 semaines. La réversibilité jugée sur le VEMS doit être de 10 % de la valeur théorique, ou 15-20 % de la valeur initiale, et/ou d'au moins 200 ml en valeur absolue pour être considérée comme significative [124, 183, 184]. Cependant ce test souffre d'un manque de standardisation

autant dans ses modalités qu'en ce qui concerne les paramètres étudiés et les critères de réponse. La posologie minimale permettant de maintenir l'effet bénéfique devra être déterminée pour éviter toute prescription prolongée inutile et dangereuse [185].

Les très nombreux effets secondaires dus à l'administration par voie générale de corticostéroïdes (prise de poids, myopathie — touchant parfois les muscles respiratoires—, hypertension, ostéoporose,...) doivent conduire à n'envisager ce traitement que chez les patients présentant une obstruction très sévère et se dégradant rapidement [186], et à réévaluer périodiquement toute prescription au long cours.

### 1.2.2 Corticothérapie inhalée

Les corticostéroïdes inhalés ont l'avantage d'induire des effets secondaires moins importants, mais les études concernant leur prescription dans les BPCO sont encore peu nombreuses. Chez des patients dont le VEMS a été significativement amélioré par une corticothérapie orale, le remplacement de cette corticothérapie orale par une corticothérapie inhalée aboutit à des résultats discordants et souvent décevants [187, 188]. Il faut d'ailleurs noter que certains patients non améliorés par la corticothérapie orale d'épreuve le sont par une corticothérapie inhalée [131, 189]. Chez les patients porteurs d'une BPCO et se dégradant rapidement sous traitement bronchodilatateur (perte annuelle du VEMS supérieure à 80 ml), l'adjonction pendant un an de 800 µg de dipropionate de bécloéthasone a entraîné au bout de 6 mois une amélioration moyenne du VEMS de 160 ml, qui a été suivie d'une reprise de son déclin à un rythme non significativement inférieur au rythme antérieur [190]. Les patients présentant une atopie ou une HRB semblent plus susceptibles d'être améliorés par une corticothérapie inhalée [20].

En conclusion et dans l'attente des résultats des études européennes [191], la corticothérapie inhalée doit être réservée aux patients répondeurs à la corticothérapie par voie générale, aux patients présentant une obstruction sévère ou se dégradant rapidement (perte annuelle de VEMS supérieure à 80 ml), et enfin à ceux présentant des antécédents d'atopie ou une hyperréactivité bronchique. L'efficacité symptomatique et fonctionnelle respiratoire doit être jugée après plusieurs semaines de traitement puis périodiquement pour évaluer l'effet sur l'obstruction bronchique; plusieurs mois sont nécessaires pour apprécier l'effet sur le déclin du VEMS.

## 1.3 Mucomodificateurs

L'objectif du traitement mucomodificateur (aussi appelé « expectorant ») est classiquement de modifier la qualité et la quantité des sécrétions bronchiques, pour améliorer l'épuration mucociliaire, avec pour corollaire d'améliorer les symptômes bronchiques et d'enrayer la dégradation fonctionnelle.

Deux types de mucomodificateurs peuvent être utilisés [192] :

- Les mucolytiques « vrais » qui se regroupent en deux classes thérapeutiques, les agents réducteurs à groupe thiol libre et les agents protéolytiques. Ils agissent en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines. La N-acétylcystéine présente en outre un effet anti-oxydant.
- Les mucorégulateurs qui agissent par le biais d'une modification de l'activité métabolique des cellules sécrétoires bronchiques.

L'évaluation du bénéfice thérapeutique de ces molécules concerne d'une part les épisodes d'exacerbation et d'autre part l'influence sur l'évolution à long terme de la maladie obstructive [193].

Il semble qu'il n'y ait aucun bénéfice à prescrire ces molécules lors des épisodes d'exacerbation de bronchite chronique [194].

Quelques rares études concernant la prescription de longue durée suggèrent une diminution de l'intensité et du nombre des épisodes d'exacerbation chez les patients traités par mucomodificateurs [195, 196]. Avant de conclure il paraît nécessaire de disposer de plus de travaux évaluant les bénéfices apportés par ces traitements en terme de symptômes, de fonction ventilatoire et de qualité de vie [193].

En conclusion, les données scientifiques disponibles actuellement ne permettent pas de recommander l'utilisation de ces molécules dans la prise en charge des BPCO. Cependant, les multiples observations d'améliorations symptomatiques rapportées par des malades sous mucomodificateurs peuvent conduire à les prescrire en tant que traitement de confort dans les bronchopathies chroniques, en soulignant un certain nombre de restrictions :

1. En cas d'obstruction bronchique, ils ne sauraient en aucun cas remplacer les bronchodilatateurs;
2. Leur utilisation peut être limitée par la survenue de signes fonctionnels digestifs;
3. Ils ne doivent jamais être associés à des antitussifs, qui ne sont pas indiqués dans les BPCO;
4. Il peut être nécessaire de leur associer une kinésithérapie de drainage bronchique;
5. Leur prescription doit être reconsidérée lorsqu'ils entraînent une augmentation du volume des expectorations, qui peut entraîner ou accroître un encombrement bronchique délétère.

#### 1.4 Antitussifs

Ils sont contre-indiqués dans les BPCO.

#### 1.5 Analeptiques respiratoires et produits apparentés

L'utilisation des analeptiques respiratoires varie considérablement d'un pays à l'autre; leur utilisation n'est

recommandée ni par l'European Respiratory, ni par l'American Thoracic Society. Dans certains pays, aucun analeptique respiratoire n'est commercialisé. En France, n'est disponible qu'un seul produit, le bismésilate d'almitrine. Sans être des analeptiques respiratoires majeurs, la théophylline et l'acétazolamide peuvent aussi augmenter la ventilation alvéolaire.

Les indications thérapeutiques potentielles de ces produits sont de deux types : l'insuffisance respiratoire chronique par bronchopneumopathie chronique obstructive et les exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives.

Chez les insuffisants respiratoires chroniques par bronchopneumopathie chronique obstructive, le bismésilate d'almitrine administré en continu à la dose de 100 à 200 mg/jour peut améliorer la PaO<sub>2</sub> de façon variable, de 6 mmHg en moyenne; mais des effets secondaires, notamment des neuropathies périphériques, ont été observés après administration prolongée [197]. C'est pourquoi il a été proposé d'utiliser le bismésilate d'almitrine à plus faible dose (1 mg/kg/j) et par administration intermittente, ce qui permet d'obtenir des effets gazométriques comparables à ceux décrits plus haut, avec des complications neurologiques peut-être moins fréquentes; mais cette proposition est basée sur des nombres restreints d'études et de malades dont la durée d'observation était limitée [198, 199]. Il n'existe d'autre part aucune évidence que la prise de ce médicament soit associée à une amélioration de la survie ou de la qualité de vie, ou à une diminution de la fréquence ou de la gravité des exacerbations. Il n'existe pas d'études comparant les effets de l'oxygénothérapie et du bismésilate d'almitrine. Enfin l'action du bismésilate d'almitrine passe par une vasoconstriction dans les zones pulmonaires perfusées non ventilées; cet effet pourrait s'accompagner d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, possiblement transitoire [200]. L'action des autres stimulants respiratoires telle qu'elle peut être appréciée par des études effectuées chez un petit nombre de malades semble être plus limitée que celle du bismésilate d'almitrine [201].

Au cours des exacerbations, le bismésilate d'almitrine a été proposé car il pourrait éviter l'intubation endotrachéale ou raccourcir sa durée [202]. Mais un support ventilatoire non invasif peut être une solution alternative [203].

Les bénéfices des analeptiques respiratoires restent donc actuellement insuffisamment documentés dans la prise en charge des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs.

#### 1.6 Associations médicamenteuses

##### 1.6.1 Traitement de l'insuffisance ventriculaire droite et de l'HTAP

La supplémentation en oxygène est le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur la survie des BPCO

présentant une insuffisance respiratoire sévère avec HTAP par vasoconstriction pulmonaire hypoxique.

Chez les malades présentant un syndrome oedémateux lié à l'insuffisance ventriculaire droite, les diurétiques doivent être utilisés avec prudence du fait des risques d'hypovolémie de désordres hydro-électrolytiques et, pour certains, d'alcalose métabolique réduisant la commande centrale de la ventilation [204].

Les digitaliques ne sont pas indiqués dans le traitement de l'insuffisance ventriculaire droite. En outre les troubles du rythme induits par ces agents sont plus fréquents lorsque le myocarde est hypoxique, devant conduire là aussi à prescrire ces traitements avec prudence en cas de cardiopathie associée pouvant justifier leur emploi [205].

Le bénéfice des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs calciques ou d'autres vasodilatateurs dans le traitement des BPCO hypoxémiques avec HTAP n'est pas démontré [206].

### 1.6.2 Troubles du sommeil, dépression et anxiété

Les malades atteints de BPCO souffrent fréquemment de troubles du sommeil, d'anxiété ou de dépression. Le traitement de ces symptômes doit, chez les BPCO sévères, privilégier les agents les moins déprimeurs de la ventilation : antidépresseurs, certains anxiolytiques et hypnotiques (par exemple zolpidem, zopiclone, buspirone) neuroleptiques, antihistaminiques sédatifs. Chez ces malades, la prescription de tels médicaments doit s'accompagner d'une surveillance clinique et gazométrique rapprochée, en particulier au cours des premiers jours de traitement.

## 2 RÉHABILITATION ET PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

### 2.1 Réhabilitation respiratoire

#### 2.1.1 Éducation et aspect psycho-social

La réhabilitation respiratoire repose sur un programme personnalisé et multidisciplinaire d'éducation et de soutien psychologique des patients.

Elle a pour objectif de limiter autant que possible la morbidité et la mortalité liées à la maladie, et d'en limiter les conséquences fonctionnelles et psychologiques. Pour cela, elle utilise au mieux les capacités restantes (de la déficience au handicap). En effet on observe un retentissement psychologique de la maladie chronique respiratoire allant parfois jusqu'à la dépression [207, 208].

L'éducation pour la santé concourt à améliorer l'auto-prise en charge du patient, notamment son observance du traitement. Son bénéfice peut se traduire en terme d'amélioration de la qualité de vie des patients, et/ou en terme de réduction des coûts économiques. Cependant, à la différence

des données bien établies qui concernent la maladie asthmatique, la littérature sur les résultats de programmes de réhabilitation chez les patients atteints de BPCO demeure réduite à quelques études.

Les bénéfices semblent intéressants en ce qui concerne :

- la réduction du nombre de jours d'hospitalisation dans les 4 années suivant le programme de réhabilitation, en comparaison avec l'année ayant précédé l'établissement du programme [209];

- la diminution de la consommation de soins (probablement par une meilleure connaissance de la maladie et l'amélioration de la capacité d'auto-prise en charge)[210];

- l'augmentation des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie à long terme [211, 212];

- l'augmentation de l'endurance à l'effort et de la qualité de la vie avec des résultats maintenus durant 6 mois dans l'étude de Goldstein [213];

- La réduction de la dyspnée [214, 215].

L'amélioration de la qualité de la vie n'est pas toujours corrélée à celle des performances physiques, ni à celle de la fonction respiratoire. Ce constat suggère l'importance des facteurs psychosociologiques. Ces derniers impliquent une prise en charge globale, tenant compte de tous les aspects du retentissement de la maladie et allant au delà d'une rééducation fonctionnelle classique.

L'élaboration et l'organisation d'un programme impliquent :

1. l'évaluation de l'état du patient dans ses aspects respiratoires, fonctionnels et psychosociologiques;

2. une définition claire et réaliste d'un objectif à atteindre. Cette définition repose sur une négociation entre le projet de vie du patient et le projet de soin, l'objectif général étant d'obtenir la meilleure autonomie possible. Dans ce cadre, le patient apparaît comme un co-auteur de sa prise en charge. Cet objectif conduit à l'élaboration d'un véritable contrat entre les différents acteurs;

3. d'aider le patient à comprendre la nécessité de modifier ses habitudes;

4. de repérer et d'évaluer les obstacles à ces modifications;

5. d'évaluer le sentiment et la représentation des capacités du patient à assumer ces modifications de comportement de façon à pouvoir mettre en place un soutien adapté individuel et/ou collectif (psychologue, groupe de soutien, associations...);

6. d'établir des supports écrits favorisant l'auto-contrôle de la prise en charge (calendrier, suivi du DEP...);

7. de savoir valoriser la réussite du patient;

8. d'aider, sans créer de liens de dépendance exagérés.

### 2.1.2 Réentraînement à l'exercice

Le réentraînement à l'exercice est considéré comme la pierre angulaire du traitement. Cependant cette partie du programme de réhabilitation respiratoire (PRR) n'est pas souvent pratiquée. Le réentraînement s'intéresse aux répercussions ou au déconditionnement dus à la maladie. Il n'a donc pas d'effet, du moins à court terme, sur la fonction respiratoire de repos.

Aucune étude n'a étudié l'évolution de la fonction respiratoire à long terme chez des patients atteints de BPCO ayant bénéficié d'un PRR. Mais on peut penser que l'application précoce du réentraînement (associé à une modification de l'hygiène de vie, notamment l'arrêt du tabagisme) pourrait contribuer à freiner le déclin de la fonction respiratoire.

A court terme, le réentraînement à l'exercice améliore la dyspnée à l'effort des patients. Ceci a été montré par Ries dans une étude comparative randomisée d'un programme complet de réhabilitation chez 119 patients suivis 6 ans [216], par Reardon [214] sur 6 semaines chez 10 BPCO avec un groupe témoin de 10 patients, par Strijbos [217] avec un programme de 12 semaines chez 45 BPCO avec un groupe témoin de 15 patients, par Wijkstra [212] chez 43 BPCO avec 15 patients témoins pendant 12 semaines, par Goldstein [213] chez 89 BPCO et 44 témoins avec un programme de 6 mois, et enfin par Sassi-Dambron [218] chez 89 patients atteints de BPCO divisés en 2 groupes randomisés pendant 6 semaines.

Plusieurs explications de cette amélioration sont avancées : désensibilisation comportementale pour Belman [219], diminution des catécholamines sanguines mais aussi de la peur de la dyspnée pour Green [220]. Pour Casaburi [221] elle serait en rapport avec la diminution de la ventilation corrélée avec une chute de la lactatémie. Ceci est confirmé par l'étude de Vallet [222]

A long terme l'étude de Ries [216] montre que 6 ans après un programme initial de 2 mois, suivi régulièrement de consultations de renforcement, il existe une persistance de l'amélioration dans le groupe bénéficiant d'un PRR par rapport au groupe n'ayant qu'un programme d'éducation pour la santé.

Au cours du PRR, il existe une amélioration de la tolérance à l'effort dans diverses situations:

#### *Lors d'épreuves à charges croissantes*

Cette amélioration porte sur la puissance maximale et la consommation maximale d'oxygène. Elle a été mise en évidence par les études de Ries [216], Wijkstra [212], Reardon [214], Strijbos [217], Vallet [222] et Cockroft [223] chez 39 patients avec 20 témoins pendant 6 semaines d'entraînement. Les résultats de ces travaux sont cependant parfois contradictoires, surtout en ce qui concerne le niveau d'amélioration sans doute en rapport avec la différence d'intensité d'entraînement.

Au cours de l'épreuve d'effort maximale, c'est la mesure du seuil ventilatoire qui paraît être le meilleur indicateur, car il se situe à la limite supérieure des activités usuelles de la vie des patients. Ceci a été mis en évidence à la fois par Casaburi [224] et Vallet [222]. La comparaison des différentes variables à un même niveau de charge avant et après entraînement montre également une amélioration pour ces deux auteurs. Dans l'étude de Cockroft [223], l'absence de résultat semble être due au faible niveau d'entraînement.

#### *Lors d'épreuves à charge constante*

Le temps d'endurance ou temps maximal tenu lors d'un exercice à charge constante à un pourcentage élevé de la  $VO_{2SL}$  est un indicateur privilégié. Les tests de terrain sur 6 ou 12 minutes reflètent bien le niveau d'activité des patients. Le temps d'endurance augmente avec l'entraînement, puis diminue progressivement [213, 223, 225], mais ne disparaît qu'au bout de 4 ans dans l'étude de Ries [216] dans un programme de 6 semaines, chez 71 patients.

L'amélioration est possible quel que soit l'âge [226] et le niveau d'atteinte comme en témoignent les études de Niederman [215] et Zu Wallack [227].

Une méta-analyse récente de Lacasse et coll. [228] conclut à l'intérêt de la réhabilitation respiratoire comprenant au minimum 4 semaines de réentraînement à l'effort.

Les modalités pratiques du réentraînement sont indiquées en annexe 1 de la partie Recommandations et argumentés en annexe 1 de la partie Argumentaire.

### 2.1.3 Drainage bronchique

Le drainage bronchique a pour but d'évacuer les sécrétions bronchiques en excès. Il reste sans conteste l'élément essentiel de la rééducation respiratoire, du moins en ce qui concerne la pratique quotidienne des kinésithérapeutes.

En ce qui concerne les techniques utilisées, la Conférence de Consensus de Lyon en 1994 a reconnu d'une façon générale l'efficacité du désencombrement bronchique. Le désencombrement par contrôle du flux expiratoire est reconnu comme efficace, quelle que soit la technique employée. Les postures ne constituent qu'un adjuvant occasionnel. L'utilisation de vibrations manuelles et percussions n'apporte rien de positif.

Il convient néanmoins d'adapter ces conclusions générales à l'originalité des patients atteints de BPCO.

#### *Résultats immédiats en fonction des techniques*

La toux s'avère utile chez le patient atteint de BPCO; elle est efficace sur l'épuration muco-ciliaire centrale et périphérique [229-231], de même que l'expiration forcée [232, 233]. L'expiration lente et prolongée améliore également la progression centrale et périphérique du mucus [234]. Les positions de drainage utilisant la pesanteur n'ont pas d'effet,

utilisées seules ou rajoutées à d'autres techniques [235-238]. Les pressions ébranlements et les percussions de basse fréquence majorent la clairance muco-ciliaire [239, 240]; ces dernières n'ont pas d'effet si elles sont rajoutées à d'autres techniques [241]. A plus haute fréquence, elles ne sont efficaces qu'associées à une respiration ample [242]. Le drainage avec une pression positive expiratoire est inefficace sur la clairance muco-ciliaire [243]. L'expectoration dirigée en ventilation dirigée améliore la capacité vitale, les débits expiratoires, diminue la PaCO<sub>2</sub> et modifie l'état rhéologiques de sécrétions [243].

#### *Résultats à long terme*

Les études sont quasiment inexistantes et d'interprétation difficiles du fait de la combinaison des techniques de drainage avec d'autres exercices [244] ou de leur association à des thérapeutiques instrumentales [245]. L'association quotidienne d'exercices respiratoires et de drainage de posture pendant un an ne semble pas modifier l'évolution au long cours des patients [246]. Deux études récentes rapportent à cet égard des résultats contradictoires : l'étude de Christensen [247] ne montre aucun bénéfice du drainage par PEEP-masque au bout de 6 mois chez 47 BPCO sévères, alors que celle de Frischknecht [248] réalisée avec la même technique, chez des BPCO moins sévères, met en évidence une diminution de la fréquence de la toux, du volume de l'expectoration, et du nombre d'épisodes d'exacerbation avec une légère hausse du VEMS.

#### **2.1.4 Exercices ventilatoires**

Les exercices respiratoires cherchent à modifier le style respiratoire spontané des patients par un entraînement répété. Ils concernent le contrôle de la mécanique respiratoire et des modifications comportementales. Les exercices ont pour objectifs d'améliorer les conditions mécaniques du système ventilatoire, les troubles de la distribution aérienne et les échanges gazeux.

Les techniques associent volontiers une ventilation essentiellement diaphragmatique, une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation du volume courant. L'expiration est souvent réalisée avec un pincement des lèvres. Ces éléments associées à une correction des asynchronismes ventilatoires, à une toux et une expectoration dirigée réalisent ce qui est appelé « ventilation dirigée » [249].

#### *Influence des positions*

Certains auteurs préconisent l'adoption d'une position de décubitus dorsal. Sans aller jusqu'à la position de Trendelenbourg préconisée par certains [250-252], la plupart des études semble confirmer un bénéfice fonctionnel surtout chez les patients atteints de BPCO avec hyperinflation. La fonction diaphragmatique semble améliorée [253] et une

réduction du travail des muscles accessoires peut expliquer la réduction de la sensation dyspnéique [254]. La CRF étant peu modifiée, le travail résistif ne devrait pas être augmenté.

La position assise, tronc penché en avant est spontanément adoptée par certains patients distendus afin de minimiser leur sensation de dyspnée. Cette position facilite le travail diaphragmatique [253-255] et dans certains cas, le travail des inspireurs accessoires scapulo-thoraciques.

#### *Modes ventilatoires proposés aux patients*

La ventilation dirigée a largement été décrite et explorée [249, 256, 257]. Cette respiration à prédominance diaphragmatique tente de corriger la ventilation rapide et à petit volume courant des patients atteints de BPCO [258, 259]. Elle a pour but d'améliorer les échanges gazeux [249, 257, 260-266].

La respiration abdomino-diaphragmatique s'adresse essentiellement aux patients distendus avec un diaphragme plat et peut être exercée en position assise ou en décubitus dorsal [250, 267]. Certains patients présentent des mouvements paradoxaux thoraco-abdominaux [268-271] et une activité exagérée des inspireurs accessoires pour pallier l'inefficacité diaphragmatique [272]. La contraction abdominale refoule le diaphragme en position céphalique et le place dans de meilleures conditions mécaniques pour l'inspiration. L'inspiration peut être initiée par un brusque relâchement de la pression expiratoire abdominale [273]. Ce mode ventilatoire augmente la ventilation alvéolaire mais le bénéfice mécanique reste à démontrer [273-275] d'autant plus qu'il a été retrouvé une augmentation du travail respiratoire et le développement de mouvements musculaires paradoxaux [276-278]. L'expiration à lèvres pincées adoptée souvent spontanément par les patients [279] est souvent proposée lors des exercices ventilatoires. Elle retarderait la fermeture prématurée des petites voies aériennes et diminuerait la dyspnée [280]. Ses bénéfices connus concernent l'amélioration de la ventilation alvéolaire [281, 282] et de la SpO<sub>2</sub> [283].

#### *Effets des exercices respiratoires*

Pendant leur application, les exercices respiratoires augmentent de façon significative le volume courant, améliorent la PaO<sub>2</sub>, diminuent la PaCO<sub>2</sub> [256, 257, 260-264, 284]. Les effets s'estompent à la reprise d'une ventilation spontanée.

Les effets à long terme sur la gazométrie semblent liés à l'amélioration globale de la fonction respiratoire [249, 285]

L'amélioration ne semble pas être liée à l'amélioration de la distribution de la ventilation [286-288] excepté pour Vandevenne [284].

La modification du style respiratoire peut augmenter le travail respiratoire [223, 260, 277, 287] et déclencher parfois des mouvements paradoxaux [270, 277]. Toutefois, il faut

nuancer cette remarque compte-tenu du gain possible en terme de dyspnée et de recrutement musculaire respiratoire.

Les exercices ventilatoires ne paraissent pas susceptibles d'améliorer à long terme la fonction musculaire respiratoire en force et en endurance [289].

A long terme, excepté pour Gimenez [249], il ne semble pas possible de modifier de façon durable la rythmicité ventilatoire. De même, il n'y a pas de bénéfice en terme de variation des volumes et des débits pulmonaires [290].

### **2.1.5 Entraînement des muscles respiratoires et des membres supérieurs**

Le dysfonctionnement musculaire respiratoire des patients atteints de BPCO dans les exacerbations aiguës a conduit à préconiser un réentraînement des muscles inspirateurs.

Une méta-analyse de Smith [289] conclut à l'absence de bénéfices cliniques, malgré l'augmentation des pressions inspiratoires et expiratoires maximales, et de l'endurance. Même en cas d'amélioration de l'endurance, il n'y a pas d'amélioration évidente de la dyspnée, de la tolérance à l'exercice, des activités de la vie quotidienne, des complications respiratoires post-opératoires et de l'aide au sevrage ventilatoire [291]. Si le réentraînement musculaire est associé à un programme de réentraînement à l'exercice [292, 293], il semble potentialiser ses effets en ce qui concerne les performances à l'effort et la ventilation. Il améliore les performances au cours de l'épreuve de marche pour Dekhuijzen [294] et Goldstein [295].

La mise au repos des muscles respiratoires par ventilation en pression positive par masque nasal n'a pas fait la preuve clinique de son intérêt [296].

L'ensemble des études soulignent l'absence de définition de la fréquence, de la durée, du moment du réentraînement. Il reste beaucoup d'incertitudes sur l'intensité à laquelle les patients doivent s'entraîner [297, 298].

Les groupes musculaires des membres supérieurs sont très souvent mis en jeu lors de la vie quotidienne. Certains sont aussi des muscles respiratoires dont le rôle accessoire chez le sujet sain peut devenir prépondérant chez le patient atteint de BPCO.

Il existe une réponse ventilatoire et métabolique plus importante à l'élévation des membres supérieurs chez le patient atteint de BPCO [53, 299, 300] de même qu'une accélération du rythme ventilatoire accompagnée d'une dyspnée [301]. Le réentraînement des membres supérieurs permet une amélioration des performances maximales [302] et de l'endurance [303] des muscles entraînés. Mais on ne retrouve pas d'amélioration de l'endurance des muscles ventilatoires, ni des activités de la vie quotidienne pour Ries [302] tandis qu' Epstein [304] note une augmentation de la P<sub>I</sub>max.

Il y a donc actuellement peu d'arguments pour intégrer le réentraînement des membres supérieurs aux programmes de réhabilitation respiratoire [251, 305].

## **2.2 Prise en charge nutritionnelle**

La dénutrition est fréquente chez les patients atteints de BPCO. Sa prévalence varie entre 20 et 60 % [306, 307]. Son mécanisme essentiel est un hypermétabolisme de repos qui résulte principalement d'un accroissement de la consommation d'oxygène des muscles respiratoires lié à l'hyperinflation pulmonaire [116, 308]. La dénutrition est associée à un taux de mortalité plus élevé, indépendamment des altérations de la fonction ventilatoire [309, 310].

### **2.2.1 Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel**

Le poids corporel est le paramètre habituellement utilisé pour évaluer l'état nutritionnel des patients atteints de BPCO, mais la définition de la dénutrition varie d'une étude à l'autre : poids corporel inférieur à 90 % du poids idéal défini par les tables de la Metropolitan Life Insurance, perte de poids de 5 à 10 % au cours des douze derniers mois, indice de masse corporelle (poids/taille) inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>. L'utilisation du poids comme seul marqueur nutritionnel peut conduire à une sous-estimation de la prévalence et de la sévérité de la dénutrition, en particulier chez les patients en exacerbation aiguë, en raison de la rétention hydrosodée associée [311]. La mesure des plis cutanés (tricipital, bicipital, sous-scapulaire et supra-iliaque) permet une estimation de la masse grasse. La circonférence musculaire du bras, calculée à partir de la circonférence brachiale et du pli cutané tricipital, permet d'estimer la masse musculaire. Cependant, ces méthodes anthropométriques n'ont pas été formellement validées chez les patients atteints de BPCO. La créatininurie des 24 heures (rapportée à la taille) permet d'estimer la masse musculaire, mais la nécessité d'un recueil strict des urines limite considérablement l'intérêt de cette méthode qui, de toutes façons, n'est pas validée chez les patients atteints de BPCO. Le dosage des taux plasmatiques de certaines protéines viscérales (albumine, pré-albumine, protéine vectrice du rétinol et transferrine) a un intérêt très limité, car ils sont généralement normaux chez les patients atteints de BPCO dénutris en état stable. Lors des exacerbations aiguës, une diminution des concentrations de ces protéines viscérales est souvent observée, mais elle n'est pas spécifique d'une altération nutritionnelle et traduit souvent l'existence d'un état inflammatoire ou infectieux. Leur dosage doit donc être systématiquement couplé à celui d'une protéine de l'inflammation (C Reactive Protein ou orosomucoïde). L'impédancemétrie bioélectrique permet une estimation non invasive des compar-

timents corporels [312, 313], mais des études de validation sont nécessaires.

### 2.2.2 Support nutritionnel des patients en état stable

Plusieurs études prospectives [314-321] ont évalué les effets de la supplémentation orale chez les patients atteints de BPCO dénutris et ont montré de façon indiscutable, que la supplémentation orale peut entraîner une amélioration de l'état nutritionnel, de la performance des muscles respiratoires et squelettiques périphériques, de la tolérance à l'effort, et de l'état immunitaire; mais ces effets sont souvent modestes et ne sont observés que si l'apport calorique total augmente de façon importante, d'au moins 30 %. La durée du support nutritionnel doit être prolongée, entre deux et quatre mois. En pratique, il est très difficile d'augmenter de façon importante et prolongée la ration calorique totale.

On ne dispose pas d'études prospectives ayant comparé, chez les patients atteints de BPCO dénutris, des suppléments oraux de teneur variable en protéides, glucides ou lipides. On ne peut pas actuellement recommander l'utilisation de suppléments oraux à prédominance lipidique, car on ne connaît pas leurs effets sur les paramètres métaboliques et ventilatoires.

La supplémentation orale doit être maintenue de façon prolongée, car après arrêt de celle-ci, le bénéfice nutritionnel et respiratoire disparaît généralement au bout d'un mois.

Des essais sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de l'hormone de croissance et de stéroïdes anabolisants chez les patients atteints de BPCO dénutris.

Très peu d'études ont évalué l'influence de la nutrition artificielle sur l'état nutritionnel et la fonction respiratoire des patients dénutris. La nutrition parentérale n'a pas a priori d'indication puisque l'absorption intestinale de ces patients est normale. Une nutrition entérale nocturne réalisée par l'intermédiaire d'une sonde de gastrostomie mise en place par voie per-cutanée lors d'une endoscopie, pourrait être envisagée pour améliorer l'état nutritionnel de patients atteints de BPCO sévèrement dénutris, si la supplémentation orale a été un échec, en particulier chez les patients en attente d'une transplantation pulmonaire.

L'efficacité du support nutritionnel doit être appréciée par des paramètres nutritionnels (poids corporel, plis cutanés et périmètre musculaire brachial), et également par des paramètres estimant la fonction musculaire (pressions inspiratoire et expiratoire maximales, force manuelle de serrement, test de marche). L'impédancemétrie bio-électrique est une méthode prometteuse mais non encore validée pour apprécier l'influence de la renutrition sur la composition corporelle des patients atteints de BPCO.

## 3. ASSISTANCE VENTILATOIRE ET RESPIRATOIRE AU LONG COURS

### 3.1 Oxygénothérapie à long terme (OLT)

(d'après les recommandations et références du groupe de travail de l'ANDEM) [76]

#### 3.1.1 Indications de l'OLT chez l'insuffisant respiratoire chronique

##### 3.1.1.1 BPCO avec $PaO_2$ inférieure à 60 mmHg

###### a. Analyse de la littérature

L'efficacité de l'OLT sur l'espérance et la qualité de vie dans les BPCO avec hypoxémie a été démontrée par deux essais thérapeutiques prospectifs randomisés, en 1980 et 1981 [322, 323].

Les critères d'inclusion pour ces études et les modalités de l'OLT sont résumés dans le *tableau I*. L'étude britannique [323] - 87 malades - a montré un allongement significatif de la survie à 5 ans dans le groupe traité par OLT durant 15 heures par jour comparé au groupe sans traitement (respectivement 55 % et 33 %). L'étude nord-américaine [322] a montré sur 203 malades que le risque relatif de décès était 1,94 fois plus grand dans le groupe traité par OLT la nuit (12 heures par jour) que dans le groupe traité en continu (en réalité 17,7 heures par jour). Le suivi moyen était de 19,3 mois. L'amélioration de la survie dans ce dernier groupe a été confirmée à 36 mois. La qualité de vie et les performances neuropsychiques ont été évaluées à 6 et 12 mois avec une différence significative en faveur du traitement par OLT continue.

Le bénéfice est d'autant plus grand que la durée de l'OLT sur 24 heures est plus longue.

Ces deux études ont servi de référence aux recommandations publiées pour l'indication de l'OLT (*tableau II*).

Dans les recommandations européennes et nord-américaines, la période de stabilité - confirmée par deux mesures de la  $PaO_2$  par les gaz du sang artériel prélevés en air ambiant et au repos - doit être d'au moins 3 semaines [324-326]. Ce délai a été déterminé par les données des études de référence. Dans l'essai NOTT [322], 21 % des sujets, sur 809 initialement considérés stables, ont été inéligibles du fait d'une amélioration de la  $PaO_2$  à l'issue de la période de préinclusion de 3 semaines.

Une étude multicentrique française [327] a concerné 77 malades de moins de 75 ans ayant une BPCO hypoxémique stable depuis 1 mois (T0) dans les suites d'une hospitalisation pour accès aigu. Sur 77 malades, 23 n'entraient plus à 3 mois (T3) dans les critères d'indication de l'OLT. Lorsque la  $PaO_2$  était inférieure à 50 mmHg à T0, elle dépassait 60 mmHg à T3 dans seulement 5 % des cas; en revanche, la  $PaO_2$  devenait supérieure à 60 mmHg chez

TABEAU I. — *Essais NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group) et MRC (Medical Research Council Working Party) [322, 323]. Critères d'inclusion et modalités de traitement. D'après [76].*

	NOTT, 1980	MRC, 1981
Âge	> 35 ans	<70 ans
Cause	BPCO	Bronchite chronique ou emphyseme
Hypoxémie (stabilité : 3 semaines)	PaO <sub>2</sub> <55 mmHg ou PaO <sub>2</sub> <59 mmHg et œdèmes ou hémocrite > 55 % ou cœur pulmonaire (ECG)	40 < PaO <sub>2</sub> <60 mmHg au repos et au moins un épisode d'exacerbation cardiaque droite
Spirométrie	VEMS/CV <70 % après inhalation de bronchodilatateurs CPT > 80 % théorique	VEMS < 1,2 l
OLT		
durée	Continue vs nocturne 12h/j	> 15 h/j vs pas de traitement
débit	1 à 4 l/min +1 l/min nuit-exercice	> 2 l/min
but	PaO <sub>2</sub> 60 à 80 mmHg	PaO <sub>2</sub> > 60 mmHg

respectivement 33 % et 43 % des malades quand la valeur à T0 était de 51-55 mmHg ou de 56-59 mmHg.

Il n'existe pas d'étude permettant de juger de l'opportunité d'arrêter un traitement par OLT prescrit selon les critères ci-dessus, au-delà des 3 premiers mois de traitement [328].

#### b. Recommandations

L'OLT est indiquée chez les sujets ayant une BPCO lorsqu'à distance d'un épisode aigu, et sous réserve d'une prise en charge thérapeutique optimale, c'est-à-dire associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie, la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant a montré :

- soit une PaO<sub>2</sub> inférieure ou égale à 55 mmHg;
- soit une PaO<sub>2</sub> comprise entre 56 mmHg et 59 mmHg, associée à un ou plusieurs des éléments suivants :
  - polyglobulie (hémocrite supérieur à 55 %),
  - signes cliniques de cœur pulmonaire chronique,
  - hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mmHg),
  - désaturation artérielle nocturne non apnéique (définie dans le paragraphe suivant),
  - quel que soit le niveau de la PaCO<sub>2</sub>.

La stabilité doit en outre être affirmée par deux mesures concordantes des gaz du sang artériel séparées par une période d'au moins 3 semaines.

Ces conditions de stabilité n'excluent pas la possibilité de prescription d'une oxygénothérapie d'au moins 15 heures par jour pour une courte durée, à l'issue d'une exacerbation aiguë, en attendant le retour à la stabilité de la PaO<sub>2</sub>, et la confirmation de l'indication d'une OLT.

L'analyse des publications disponibles ne permet pas de recommander d'interrompre une OLT entreprise dans les

conditions énumérées ci-dessus. Ce n'est qu'en cas d'échec d'une OLT bien conduite que peut être discutée chez l'IRC obstructif l'introduction d'une ventilation au long cours à domicile.

#### 3.1.1.2 BPCO avec PaO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 60 mmHg

##### a. Désaturation non apnéique nocturne du sang artériel

Les travaux de Fletcher et al. [102, 104] ont contribué à individualiser une sous-population de BPCO avec PaO<sub>2</sub> supérieure à 60 mmHg et désaturation du sang artériel au cours du sommeil; celle-ci est définie par l'existence d'une SpO<sub>2</sub> (mesure de la saturation transcutanée par oxymétrie pulsée) inférieure à 90 % pendant au moins 30 % de l'enregistrement polygraphique [329], ou par l'existence d'au moins un épisode de 5 minutes avec une SpO<sub>2</sub> inférieure à 90 %, atteignant une valeur minimale inférieure ou égale à 85 %, le plus souvent satellite du sommeil paradoxal [102].

Fletcher et al. ont analysé dans une étude multicentrique rétrospective [102] un groupe de 169 BPCO (médiane de PaO<sub>2</sub> : 68 mmHg) avec ou sans désaturation nocturne. Quelle que soit la définition retenue, la survie était significativement réduite chez les malades ayant une désaturation du sang artériel au cours du sommeil. Le suivi médian était de 3,4 ans, compte tenu de l'hétérogénéité des durées de traitement et du faible nombre des malades ayant une désaturation du sang artériel au cours du sommeil (35 sous OLT et 38 sans oxygène). Il n'était pas possible d'étudier de façon rigoureuse l'impact de ce traitement sur la survie dans ce groupe de malades, mais il existait une tendance à l'allongement de la durée de vie en faveur de l'OLT comparée à l'absence de traitement.

TABLEAU II. — *Recommandations pour l'OLT.*  
*Les PaO<sub>2</sub> sont en mmHg, SaO<sub>2</sub> en %. D'après [76].*

Source	Europe SEP Task Group	USA ACCP	QUEBEC Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé	CANADA Canadian Thoracic Study Workshop group [65]	U.K. Department of Health
Population	BPCO	BPCO Autres causes d'hypo- xémie chronique	BPCO Fibrose pulmonaire	BPCO	BPCO Autres causes Fibrose pulmonaire
Critères d'inclusion	PaO <sub>2</sub> < 55 ou PaO <sub>2</sub> 56-65 et polyglobulie ou CP ou HTAP ou désaturation arté- rielle nocturne (enregistrement polygraphique du sommeil)	PaO <sub>2</sub> < 55 ou SaO <sub>2</sub> 56-59 et polyglobulie ou CP PaO <sub>2</sub> > 60 et désatu- ration artérielle nocturne (enregis- trement)	PaO <sub>2</sub> < 55 ou PaO <sub>2</sub> < 59 et CP ou désaturation artérielle à l'effort	PaO <sub>2</sub> < 55 ou SaO <sub>2</sub> < 90 ou PaO <sub>2</sub> < 59 et CP ou polyglobulie	PaO <sub>2</sub> < 55
Période de stabilité/ semaines	4 à 12 *	4 à 12	2 à 3	3	NP
Mode d'administration	extracteur + obus O <sub>2</sub> gazeux ou O <sub>2</sub> liquide	Lunette extracteur + obus O <sub>2</sub> gazeux ou O <sub>2</sub> liquide (si activités hors du domicile plusieurs fois/ semaine)	Extracteur + obus gazeux	Lunette	NP
Réglage du débit PaO <sub>2</sub> repos sous O <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> : 65 à 80	65 à 80 (soit SaO <sub>2</sub> 91 à 95) + 1 à 2 l/min nuit, exercice	NP	65 à 80 (soit SaO <sub>2</sub> 91 à 95) + 1 à 2 l/min nuit, exercice	NP
Durée quotidienne	> 15 h/j	> 18 h/j	Continue	Continue	NP
Surveillance examens	NP	Gaz sang artériel ou oxymétrie	NP	Gaz sang artériel	NP
Propositions d'actions futurs	PaO <sub>2</sub> > 60 et désatu- ration nocturne PaO <sub>2</sub> > 60 et désa- turation à l'exercice Fibroses et pneumo- conioses	étude prospective sur espérance de vie : O <sub>2</sub> liquide PaO <sub>2</sub> > 60 et désaturation Rythme de surveillance	NP	Étude prospective sur espérance de vie PaO <sub>2</sub> > 60 et désaturation nocturne	NP

NP : Non Précisé. CP: cœur pulmonaire. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive. HTAP : hypertension artérielle pulmo-  
naire.

\* sous traitement médicamenteux adéquat.

Un autre travail [104] a concerné 51 malades ayant une BPCO associée à une PaO<sub>2</sub> supérieure à 60 mmHg le jour. Trente huit avaient une désaturation nocturne satellite du sommeil paradoxal, et 13 n'en avaient pas. Les 38 malades ayant une désaturation la nuit ont été randomisés en 2 groupes et suivis pendant 3 ans; un groupe recevait la nuit une oxygénothérapie à un débit de 3 l/min,

l'autre recevait un débit équivalent d'air comprimé; 7 malades sous oxygénothérapie et 9 sous air comprimé ont pu être suivis pendant 3 ans. La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAP), paramètre constituant un facteur reconnu du pronostic au long cours [330], a diminué de façon statistiquement significative dans le groupe traité.

Il n'y a pas de preuve scientifique du bénéfice de l'OLT sur la survie dans les BPCO avec PaO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 60 mmHg et désaturation du sang artériel au cours du sommeil, néanmoins les effets hémodynamiques sont en faveur de cette indication.

La présence et l'origine d'épisodes de désaturation nocturne du sang artériel doivent être confirmées par un enregistrement polygraphique [326]. En cas de désaturations non apnéiques, l'OLT est administrée durant la période du sommeil.

#### **b. Désaturation du sang artériel au cours de l'exercice**

En terme de survie, il n'existe pas de preuve scientifique pour recommander l'OLT dans cette population lorsque la PaO<sub>2</sub> est > 60 mmHg.

### **3.1.2 Modalités de l'OLT chez l'insuffisant respiratoire chronique**

La prescription d'OLT doit préciser le type d'appareil, la voie d'administration, la durée et le débit de l'oxygénothérapie.

#### **3.1.2.1 Matériel et voie d'administration**

##### **a. Description**

###### *Poste fixe ou oxygénothérapie de déambulation*

L'OLT est administrée par 2 types de sources [331] : le poste fixe avec extracteur, et l'oxygène liquide ambulateur; l'oxygène gazeux n'est utilisé qu'en tant que source de secours, ainsi qu'en déambulation occasionnelle.

Le poste fixe se compose d'un extracteur fonctionnant à partir de l'énergie électrique, en séparant l'O<sub>2</sub> atmosphérique de l'azote; il assure une source d'O<sub>2</sub> dont la pureté est de 90 % à 95 % pour un débit allant jusqu'à 5 litres par minute (l/min). Le périmètre de déambulation est alors limité par la fixité de la source. Pour sortir du domicile, les malades sous extracteur à domicile peuvent avoir de petits obus portables d'O<sub>2</sub> gazeux, permettant une autonomie d'environ 2 heures.

L'oxygénothérapie de déambulation est au mieux assurée par une source d'O<sub>2</sub> liquide, à partir de laquelle des réservoirs portables sont remplis, ceux-ci permettent une autonomie plus importante.

L'oxygène liquide est aussi utilisé en poste fixe pour des débits supérieurs à 5 l/min.

La réglementation [332] précise que « la prise en charge des appareils nécessaires à l'oxygénothérapie de déambulation n'est jamais assurée en première intention mais seulement après un délai minimum de 3 mois d'OLT » en source fixe. Le prescripteur doit s'appuyer « sur une étude de l'hématose pendant l'effort réalisée à la dernière minute de l'effort » et vérifier les aptitudes du bénéficiaire à déambuler et à accepter le principe de l'utilisation du matériel hors du domicile.

*Les systèmes économiseurs d'O<sub>2</sub>* [326] peuvent augmenter l'autonomie des sources portatives liquides. Les systèmes avec déclenchement de l'admission d'O<sub>2</sub> en phase inspiratoire sont incorporés à certains types de réservoirs portatifs d'oxygénothérapie liquide.

La voie d'administration la plus courante est l'inhalation à partir de lunettes nasales [331]. L'utilisation d'un masque ou d'une sonde nasale est exceptionnelle.

Le cathéter transtrachéal à demeure, qui assure un débit d'O<sub>2</sub> continu 24 heures sur 24, permet une réduction des débits susceptibles de corriger l'hématose. Il nécessite des soins locaux pluriquotidiens avec irrigation au moins quadriquotidienne et peut se compliquer d'obstruction trachéale par la formation de bouchons muqueux.

##### **b. Analyse de la littérature**

###### *Poste fixe ou oxygénothérapie de déambulation*

Une étude multicentrique française prospective randomisée [333] a comparé chez 159 malades atteints de BPCO avec PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, l'utilisation d'un extracteur d'O<sub>2</sub> sans matériel portable à celle d'un extracteur d'O<sub>2</sub> associé à une oxygénothérapie de déambulation sous forme d'O<sub>2</sub> liquide ou d'obus gazeux. A 1 an, il n'y avait pas de différence en terme de survie entre les 2 groupes, la durée quotidienne de traitement effectif était significativement supérieure dans le groupe avec oxygénothérapie de déambulation (17 ± 3,5 versus 14 ± 3 heures) et la qualité de vie était jugée supérieure dans le groupe avec oxygénothérapie de déambulation, avec une préférence des malades pour l'O<sub>2</sub> liquide. Cependant 40 % des sujets qui disposaient d'un matériel portable ne l'utilisaient pas en dehors du domicile.

Une deuxième étude multicentrique prospective [334] a porté sur 930 malades représentatifs des malades traités par OLT en France. Parmi eux, 893 étaient équipés d'un extracteur (avec oxygénothérapie de déambulation associée dans 271/893 cas) et les 37 autres d'une oxygénothérapie liquide. L'analyse a montré que 52 % des malades (140/271) du premier groupe n'utilisaient pas leur système de déambulation fourni en plus de l'extracteur; seuls 38 malades, dont les 37 sous O<sub>2</sub> liquide l'utilisaient hors du domicile. La durée effective du traitement était significativement supérieure avec l'O<sub>2</sub> liquide. Dans la mesure où les critères de prescription du type d'OLT n'étaient pas précisés, un biais de recrutement était toutefois probable. Une bonne observance était également associée à une éducation au domicile poursuivie après le début du traitement, « expliquant chaque circonstance de la vie quotidienne dans laquelle doit être réalisée l'oxygénothérapie ».

###### *Systèmes économiseurs d'O<sub>2</sub>*

Les études sur les économiseurs d'O<sub>2</sub> ont été faites à court terme et sur des systèmes non intégrés [335-337]. Dans les recommandations nord-américaines l'économie d'oxygène a

été évaluée à 50 % et l'utilisation de ces systèmes a été laissée à l'appréciation du prescripteur; leur intérêt essentiel réside dans l'augmentation de l'autonomie des sources qu'autorisent ces dispositifs.

L'utilisation du cathéter transtrachéal est préconisée dans les conditions suivantes [326, 331] :

- hypoxémie non corrigée par l'OLT à haut débit, administrée par lunette,
- considérations esthétiques et désir d'une plus grande autonomie à l'extérieur,
- (haut débit),
- BPCO avec importante dyspnée au repos et/ou à l'effort.

### c. Conclusions

- L'utilisation d'une oxygénothérapie de déambulation n'a pas d'impact sur l'espérance de vie à 1 an, mais est associée à une meilleure qualité de vie (en terme d'activité hors du domicile) et à une meilleure observance du traitement. Ce bénéfice n'est observé que chez les malades capables de déambuler, faisant preuve d'une bonne compréhension du matériel portable et d'une acceptation de son principe.

- Les systèmes économiseurs d'O<sub>2</sub> permettent une économie d'oxygène de 50 %. Leur avantage en terme de qualité de vie n'a pas été évalué à long terme. Actuellement, ils sont incorporés aux appareils d'oxygénothérapie liquide afin d'accroître l'autonomie des malades.

- Le cathéter transtrachéal est réservé aux malades non correctement équilibrés avec les lunettes nasales (hauts débits, dyspnée majeure).

#### 3.1.2.2 Durée quotidienne et débit d'administration

##### a. Durée quotidienne

Les résultats des essais de référence indiquent clairement que l'OLT a un impact d'autant plus grand sur la survie qu'elle est prescrite plus longtemps sur le nyctémère, en pratique au moins 15 heures par jour. Ceci impose d'expliquer au patient qu'il doit s'attacher à effectuer les gestes de la vie quotidienne sous traitement, ce qui est possible, au moins au domicile, quel que soit le matériel adopté [324].

##### b. Débit d'administration

Le débit d'O<sub>2</sub> doit être réglé de façon à amener la SpO<sub>2</sub> sous oxygène à un niveau supérieur ou égal à 92 % [338] ou à maintenir la PaO<sub>2</sub> supérieure à 60 mmHg [322]. Ceci est généralement obtenu avec un débit de 1 à 2 l/min.

En pratique, le débit de repos est fixé au mieux par la mesure des gaz du sang artériel après une demi-heure d'oxygénothérapie réalisée avec un matériel du même type que celui utilisé au domicile du patient (source et prothèse de raccordement).

L'adaptation du débit nocturne peut être faite sous contrôle de la SpO<sub>2</sub> au cours du sommeil.

L'adaptation du débit à l'effort peut être réalisée en surveillant la SpO<sub>2</sub> au cours d'un exercice; le test de référence est la mesure de la distance parcourue au cours d'une épreuve de marche.

### c. Conclusions

- Le réglage du débit doit permettre de maintenir la PaO<sub>2</sub> supérieure à 60 mmHg.
- La durée quotidienne de l'oxygénothérapie doit être supérieure ou égale à 15 heures.

#### 3.1.3 Examens et rythme de surveillance des malades sous OLT

Le but de la surveillance du traitement par OLT est de vérifier l'état clinique, l'observance du traitement et le bon fonctionnement de la source d'O<sub>2</sub>.

##### 3.1.3.1 Quels examens paracliniques ?

###### a. Analyse de la littérature

La surveillance des patients par les gaz du sang artériel ou par l'évaluation de la SpO<sub>2</sub> transcutanée est proposée indifféremment dans les recommandations nord-américaines [328]. Deux revues de synthèse ont montré les performances et les limites de l'oxymétrie pulsée (SpO<sub>2</sub>) [339, 340]. Chez 26 BPCO, la mesure de la SpO<sub>2</sub> sous-estimait la PaO<sub>2</sub> déterminée par les gaz du sang [81]. La mesure de la SpO<sub>2</sub> par l'oxymétrie transcutanée a été validée dans les études de la saturation artérielle en oxygène au cours du sommeil chez les patients atteints de BPCO. Les études de Fletcher [102, 104] ont montré l'intérêt de la mesure de la saturation artérielle nocturne en O<sub>2</sub> chez les malades ayant une BPCO avec hypoxémie modérée de repos (supérieure à 60 mmHg), ayant des signes de cœur pulmonaire chronique, une surcharge pondérale et/ou des antécédents répétés d'exacerbation cardiaque droite. Cet examen, couplé aux données fournies par l'enregistrement polygraphique, permet de détecter les patients présentant une désaturation nocturne, et qui relèvent de ce fait d'une OLT durant la période du sommeil. La précision de la SpO<sub>2</sub> est de 2 % à 6 % comparativement aux gaz du sang, pour une SpO<sub>2</sub> comprise entre 75 % et 100 % [340].

###### b. Conclusions

- L'examen de référence pour la surveillance de l'OLT demeure la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant et sous oxygène.
- La valeur de l'oxymétrie transcutanée prise isolément est insuffisante dans l'optique de la surveillance de l'OLT.
- Cet examen, couplé aux données fournies par l'enregistrement polygraphique, permet de détecter les patients ayant une désaturation nocturne, qui peuvent relever d'une OLT durant la période du sommeil.

### 3.1.3.2 Fréquence des examens

#### a. Analyse de la littérature

Le rythme de surveillance n'est pas précisé dans les recommandations publiées [326, 328]. La circulaire de la Veterans Administration (VA) 10-85-5 [122] a recommandé une réévaluation tous les 6 mois la première année, puis au moins une fois par an; les évaluations doivent être plus fréquentes au décours d'une exacerbation.

La VA a promu une étude comparative sur la fréquence des examens de surveillance [121] : parmi 200 patients éligibles pour l'OLT selon les critères de l'étude NOTT [322], 50 hommes stables depuis au moins 6 semaines et traités par OLT continue depuis au moins 6 mois ont été tirés au sort; 24 ont été surveillés tous les 2 mois et 26 tous les 6 mois, la surveillance comportait la mesure des gaz du sang artériel au repos et l'évaluation de la SpO<sub>2</sub> à l'effort par l'oxymétrie pulsée. Les critères de jugement principaux étaient le nombre et la durée des hospitalisations, la mesure de la PaO<sub>2</sub> et le nombre de décès. Au terme de l'étude (1 an) aucune différence significative n'est apparue entre les 2 groupes. Les auteurs concluaient qu'au delà des 6 premiers mois de traitement, et chez des malades stables, un rythme de surveillance supérieur à 2 fois par an n'était pas justifié.

Cette étude ne permet pas de recommander une fréquence de surveillance applicable à tous les malades. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été fait *a priori* et le nombre de malades dans chaque groupe était trop faible pour détecter une différence.

#### b. Conclusions

- Les experts du groupe de travail de l'ANDEM ont considéré que le rythme optimal de surveillance par les gaz du sang artériel devait être compris entre 2 et 4 fois par an chez les malades cliniquement stables sous OLT.
- Lorsque l'état clinique du malade se détériore et/ou quand une dégradation de la PaO<sub>2</sub> en air ambiant est constatée entre deux contrôles, une surveillance plus rapprochée est justifiée.
- Une étude prospective contrôlée dans ce domaine est souhaitable.

### 3.1.4 En résumé

Les études du MRC [323] et du NOTT [322] ont prouvé que l'oxygénothérapie dite à Long Terme (OLT) ou de Longue Durée (OLD) améliorait l'espérance de vie des patients souffrant de BPCO hypoxémiques, et d'autant plus que la durée quotidienne était plus longue.

L'OLT est indiquée dans les BPCO quand malgré une prise en charge thérapeutique optimale, associant arrêt du tabac, bronchodilatateurs et kinésithérapie, la mesure des gaz du sang en air ambiant, à distance d'un épisode aigu,

montre la persistance d'une PaO<sub>2</sub> inférieure ou égale à 55 mmHg, quel que soit le niveau de la PaCO<sub>2</sub>.

Quand la PaO<sub>2</sub> est comprise entre 56 et 59 mmHg, l'OLT est indiquée quand sont associés un ou plusieurs des éléments suivants :

- polyglobulie (hématocrite supérieure à 55 %),
- signes cliniques de cœur pulmonaire chronique,
- hypertension artérielle pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 20 mmHg).

La stabilité doit être affirmée par 2 mesures concordantes des gaz du sang artériel séparées par une période d'au moins 3 semaines.

Il n'y a pas de preuves scientifiques du bénéfice de l'OLT sur la survie dans les BPCO avec PaO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 60 mmHg et désaturation du sang artériel au cours du sommeil; néanmoins les effets hémodynamiques plaident en faveur de cette indication. La présence et l'origine d'épisodes de désaturation nocturne du sang artériel doivent être confirmées par un enregistrement polygraphique. En cas de désaturations non apnéiques, l'OLT est administrée durant la période du sommeil. De même, le bénéfice au long cours de l'oxygénothérapie administrée à l'effort, chez les patients ne désaturant qu'à l'exercice, n'est pas prouvé.

Les concentrateurs constituent la source d'oxygène la plus facile à installer et la plus économique. L'oxygène liquide, plus coûteux, permet d'accroître l'autonomie du patient en autorisant la déambulation avec un réservoir portable. De petites bouteilles d'oxygène gazeux portables peuvent également permettre au patient équipé d'un concentrateur de déambuler avec l'oxygène. L'utilisation d'une telle « oxygénothérapie de déambulation » n'a pas d'impact prouvé sur l'espérance de vie, mais est associée à une meilleure qualité de vie (en terme d'activité hors du domicile) et à une meilleure observance du traitement. Ce bénéfice n'est observé que chez les malades capables de déambuler, faisant preuve d'une bonne compréhension du matériel portable et d'une acceptation de son principe.

Les lunettes nasales sont utilisées habituellement pour l'OLT. Un débit de 1,5 à 2 l/min est en général suffisant pour atteindre une PaO<sub>2</sub> > 8 kPa (60 mmHg). Le débit doit être ajusté en fonction des résultats des gaz du sang et si possible de l'oxymétrie nocturne. Les systèmes économiseurs d'O<sub>2</sub> permettent une économie d'oxygène de 50 %. Actuellement, ils sont incorporés aux réservoirs portatifs d'oxygénothérapie liquide afin d'accroître l'autonomie des malades. Le cathéter transtrachéal est réservé aux malades non correctement équilibrés avec les lunettes nasales (hauts débits, dyspnées majeures).

L'espérance de vie étant proportionnelle à la durée quotidienne d'administration, l'OLT doit être utilisée le plus longtemps possible sur le nyctémère; la recommandation minimum est de 15 h/jour, incluant les heures de sommeil.

L'examen de référence pour la surveillance de l'OLT demeure la mesure des gaz du sang artériel en air ambiant et sous oxygène. On peut conseiller un rythme minimum de surveillance biannuel par les gaz du sang artériel chez les malades cliniquement stables. Lorsque l'état clinique du malade se détériore, et/ou quand une dégradation de la PaO<sub>2</sub> en air ambiant est constatée entre deux contrôles, une surveillance plus rapprochée est justifiée.

### 3.2 Ventilation assistée au long cours

#### 3.2.1 Ventilation invasive [341]

La ventilation à domicile par trachéotomie en pression positive intermittente a rapidement apporté la preuve de son efficacité dans les insuffisances respiratoires restrictives d'origine neuromusculaire ou pariétale où elle allonge la survie et améliore la qualité de vie en même temps qu'elle apporte une correction durable de l'hypoventilation alvéolaire sans nécessité d'une oxygénothérapie associée.

Pour les BPCO, les résultats sont moins probants, tant en terme de durée de vie que de qualité de survie. Actuellement, le traitement de référence des insuffisances respiratoires obstructives est l'oxygénothérapie de longue durée. En l'absence de travaux ayant démontré sa supériorité sur l'OLT, la ventilation à domicile n'est indiquée qu'en cas d'échec de l'oxygénothérapie avec poussées asphyxiques itératives ou impossibilité de contrôler une hypoventilation alvéolaire. Elle est donc mise en oeuvre le plus souvent en cas d'impossibilité de sevrage d'une ventilation invasive et elle est ensuite maintenue pour permettre la ventilation à domicile. Il existe des arguments indirects pour penser que, dans ce cas, la survie est d'une durée comparable à celle obtenue avec l'oxygénothérapie simple, pour des patients atteints de BPCO dont le degré de gravité est plus important.

La trachéotomie, par son caractère invasif, retentit sur la qualité de vie et nécessite une éducation particulière du patient et de l'entourage familial.

Elle n'est plus utilisée actuellement qu'en cas d'impossibilité de sevrage d'une ventilation endotrachéale, en cas d'échec d'une ventilation non invasive bien conduite.

#### 3.2.2 Ventilation non invasive [342]

Elle est effectuée de façon discontinue à domicile à l'aide de masques nasaux standards ou moulés sur mesure avec d'excellents résultats dans les insuffisances respiratoires d'origine pariétale ou neuro-musculaire où elle vient désormais s'insérer dans l'histoire de la maladie avant la trachéotomie qu'elle peut ainsi différer, voire éviter. La VNI chronique peut se faire soit en mode contrôlé volumétrique classique, soit en aide inspiratoire. On n'a pas démontré à l'heure actuelle de supériorité d'une méthode par rapport à l'autre, le choix du respirateur étant souvent laissé à l'appréciation du prescripteur et au confort du patient.

En ce qui concerne les insuffisances respiratoires obstructives, il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve que la VNI au long cours soit supérieure à l'oxygénothérapie et qu'elle doive donc être proposée comme alternative à cette dernière. Une étude multicentrique européenne est en cours pour tenter de répondre à cette question. La VNI est actuellement proposée comme alternative à la trachéotomie quand l'oxygénothérapie ne suffit plus à maintenir un état stable ou comme solution d'attente de transplantation pulmonaire. L'expérience acquise par les essais ouverts montre cependant que certains sous groupes de patients en sont probablement bénéficiaires (syndrome de recouvrement -overlap syndrome- syndrome obésité-hypoventilation + BPCO et patients présentant une importante hypoventilation alvéolaire chronique limitant leur tolérance à l'oxygénothérapie de longue durée). Certaines dilatations des bronches et les mucoviscidoses en attente de greffe peuvent aussi l'utiliser comme traitement palliatif. Les fibroses pulmonaires évoluées ne sont pas des indications.

## 4. TRAITEMENT CHIRURGICAUX

### 4.1 Chirurgie et BPCO

#### 4.1.1 Données du problème

Comme l'ont rappelé les recommandations récentes de l'ANDEM [67], le bilan fonctionnel respiratoire est obligatoire pour tout patient devant bénéficier d'une chirurgie thoracique. Ce bilan s'impose pour deux raisons principales tenant l'une au terrain particulier des patients bénéficiant des interventions d'exérèse pulmonaire et l'autre au caractère obligatoire de la limitation respiratoire qu'impose toute chirurgie thoracique. L'ensemble de ces données explique la forte incidence des complications respiratoires.

##### 4.1.1.1 Une population à risque [343]

La chirurgie de résection pulmonaire place les patients atteints de cancer bronchopulmonaire dans une situation à haut risque de complications respiratoires :

1. Les patients atteints de cancer bronchopulmonaire ont souvent une fonction respiratoire déjà compromise par :

- Une bronchopathie chronique obstructive (64 % des patients ont un VEMS < 80 % des valeurs théoriques [343].
- Un traitement adjuvant chimio et/ou radiothérapie.

2. Toute résection pulmonaire entraîne, quelle que soit l'importance de la résection, un effet « thoracotomie » associant [343] :

- Un syndrome restrictif de 50 % immédiat, lié notamment à une dysfonction diaphragmatique, qui va régresser en 3 à 6 semaines.

— Une altération de la clearance mucociliaire et une diminution de la toux.

#### 4.1.1.2 Une forte incidence de complications [344]

Les facteurs précédemment cités amènent à observer un taux important de complications respiratoires : les complications immédiates, dans une série de 329 pneumonectomies au CCML, (1989-1992) :

- Mortalité 5,5 %;
- Complications respiratoires 44 % (bénignes 26 %, graves 18 %);
- Complications extra-respiratoires 10 %.

#### 4.1.1.3 La nécessité d'un bilan fonctionnel respiratoire

En dépit de la forte incidence des complications, la mortalité reste faible en raison de l'amélioration de la qualité des soins post-opératoires et de la sélection des malades par un bilan fonctionnel respiratoire adapté.

A ce prix, le pronostic vital s'améliore, mais il ne faut pas perdre de vue l'autre objectif qui est la qualité de la survie, et il n'est pas question de transformer un cancéreux guéri en un insuffisant respiratoire.

#### 4.1.2. Le bilan fonctionnel d'opérabilité [67, 343-345]

Le bilan fonctionnel minimum comprend une EFR et des gaz du sang. Un test de bronchodilatation est systématique en cas de syndrome ventilatoire obstructif.

Un malade « limite » (VEMS < 80 % des valeurs prédites avec diminution de VEMS/CVF < 70 %) :

— doit être réévalué après un traitement anti-inflammatoire et bronchodilatateur inhalé éventuellement associé à une corticothérapie orale de 8 à 10 jours et à une kinésithérapie respiratoire intensive;

— doit bénéficier d'une mesure des gaz du sang au repos;

— doit bénéficier d'une scintigraphie de perfusion qui permet d'évaluer la fonction respiratoire post résection (VEMS prévisible) par la formule :

- en cas de pneumonectomie :

$$\text{VEMS prévisible post op} = (\text{VEMS préop.}) \times (\% \text{ de perfusion du poumon restant});$$

- en cas de lobectomie :  $1 - P \times \frac{N1}{N2}$

P = % de la fonction dans le poumon opéré;

N1 = Nombre de segments fonctionnels dans le lobe réséqué;

N2 = Nombre de segments fonctionnels dans le poumon opéré;

Les indications fonctionnelles peuvent se résumer ainsi :

— PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg et/ou PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg : risque majeur;

— VEMS prévu < 30 % : risque majeur,

— VEMS prévu > 40 % : risque limité,

— 30 % < VEMS < 40 % : dans ces cas, il faut aller plus loin dans l'évaluation et proposer par exemple une épreuve d'effort cardiorespiratoire avec mesure de la VO<sub>2</sub> max [345] pour envisager une résection qui ne pourra pas de toute façon être une pneumonectomie.

#### 4.1.3 L'avenir

##### 4.1.3.1 La préparation des malades

Il faut insister sur l'importance de la préparation médicale et paramédicale des patients pour les aider à franchir les seuils fonctionnels d'opérabilité :

- arrêt du tabac de plus d'un mois,
- traitement bronchodilatateur efficace,
- kinésithérapie respiratoire.

##### 4.1.3.2 La période post opératoire

Les progrès de l'anesthésie et de la réanimation post opératoire ont eux aussi permis de faire reculer les critères d'inopérabilité.

De même, les progrès de l'analgésie améliorent la qualité des suites opératoires. Mais la prise en charge post opératoire devrait se poursuivre dans des programmes pour améliorer la qualité de la survie et le pronostic fonctionnel.

##### 4.1.3.3 Les limites de la chirurgie

Deux tendances apparemment contradictoires se font jour : d'une part des interventions de plus en plus lourdes rendant d'autant plus importante l'évaluation précise des limitations fonctionnelles des patients, et d'autre part le développement de la vidéo-chirurgie qui pourrait peut être permettre d'alléger les suites opératoires chez des patients « limites ».

#### 4.2 Résection de bulles

A un stade évolué de la bronchite chronique obstructive, les lésions dégénératives des voies aériennes sont fréquemment associées à des destructions emphysémateuses. Le type centrolobulaire est principalement concerné et l'apparition de bulles géantes majeure l'obstruction bronchique intrinsèque du bronchopathe chronique, par compression bulleuse extrinsèque.

L'arrêt de toute intoxication tabagique et une kinésithérapie respiratoire intensive sont débutés au plus tôt.

L'état endobronchique est apprécié par fibroscopie, permettant également de faire un prélèvement des sécrétions pour étude bactériologique afin d'adapter l'antibiothérapie. Les EFR et des gaz du sang à l'effort évaluent le retentissement fonctionnel de la pathologie obstructive ainsi que de la distension.

Le scanner thoracique haute résolution en coupes millimétriques permet une quantification de la destruction emphysémateuse, une évaluation de la taille des bulles ainsi que l'étude des bronches et des bronchioles [346]. Le caractère compressif des bulles, tant sur le médiastin que sur le parenchyme, est bien évalué par cet examen et constitue une excellente indication de résection bulleuse chirurgicale afin d'améliorer l'état fonctionnel du patient.

La décompression va porter sur :

- Le parenchyme pulmonaire encore fonctionnel adjacent à la bulle;
- Les cavités cardiaques [347];
- Les muscles respiratoires (diaphragme, intercostaux...);
- L'obstruction bronchique, par amélioration de la rétraction élastique.

La prévention de pneumothorax itératifs, souvent mal tolérés chez ces patients à l'état respiratoire médiocre, représente un autre intérêt de cette technique.

La réduction pulmonaire peut également concerner des territoires distendus non ventilés sans véritable bulle géante, afin d'abaisser les pressions intra-thoraciques, de diminuer la capacité résiduelle fonctionnelle et de ce fait de diminuer la sensation de dyspnée.

Un poumon détruit sans phénomène compressif ne constitue pas une bonne indication chirurgicale, sous peine d'un échec fonctionnel, avec même une dégradation par la seule thoracotomie. Le drainage bulleux doit être exceptionnel et réservé aux patients inopérables.

La mortalité post opératoire après résection chirurgicale est de 4 % avec une survie à 5 ans de 71 %.

La morbidité est dominée par les fuites aériennes (42 %) et les complications infectieuses [pneumopathies, surinfections bronchiques, pleurésies purulentes (50 %)].

Le bénéfice fonctionnel après résections bulleuses chez les bronchopathes chroniques est moins bon que chez les patients porteurs d'un emphysème pur en raison d'une morbidité-mortalité plus élevée [348, 349].

La présence d'une hypercapnie et de phénomènes infectieux locaux, plus fréquents dans ce groupe, en est la principale raison [348]. L'amélioration fonctionnelle espérée est cependant suffisante, avec une élévation de +10 % à +50 % du VEMS par rapport à l'état de base, pour maintenir ces indications chirurgicales. Cependant, la date optimale de cette résection ne fait pas encore l'objet d'un consensus, certains optant pour un geste précoce avant détérioration respiratoire [350], d'autres [351] attendant un stade avancé pour obtenir un meilleur bénéfice fonctionnel.

### 4.3 Chirurgie de réduction de volume

Il apparaît clairement établi à l'heure actuelle dans la littérature, que la chirurgie de résection des grosses bulles d'em-

physème chez les patients porteurs de BPCO, améliore significativement la sensation de dyspnée et la tolérance à l'exercice de ces patients.

Il y a plus de 30 ans, Brantigan [352] a publié son expérience de chirurgie de résection chez des patients porteurs, par contre, d'emphysème diffus. Il avait proposé de réduire globalement le volume pulmonaire par des résections multiples périphériques du tissu pulmonaire et avait rapporté une amélioration significative de l'état clinique chez 75 % des patients avec toutefois une mortalité précoce qui était très élevée (16 %) et qui avait plus ou moins conduit à abandonner cette chirurgie.

Plus récemment, des équipes impliquées dans la greffe pulmonaire ont suggéré que certains principes de la chirurgie décrite par Brantigan pouvaient être appliqués à certains patients soit parce qu'il y avait contre indication à la greffe, soit pour retarder l'échéance de cette dernière.

Cooper [114] à Saint Louis a réalisé et publié une étude prospective sur 20 patients. La chirurgie consistait en une excision de 20 à 30 % du volume de chaque poumon, abordé par sternotomie. Tous les patients avaient été évalués sur le plan fonctionnel (échelle de dyspnée, qualité de vie, performance à l'effort et mesures objectives de paramètres physiologiques respiratoires) avant et en moyenne 6 mois après la chirurgie. Ils n'ont noté aucune mortalité dans leurs résultats et surtout une amélioration fonctionnelle notable (le VEMS passe de 25 % à 44 % de la valeur prédite) avec simultanément une amélioration subjective des patients.

Ces résultats encourageants sont confirmés par une étude rétrospective publiée par l'équipe de Beaujon-Clichy [353] mais aussi par l'équipe de Toulouse.

Des réserves doivent cependant être émises en ce qui concerne cette chirurgie au vu des publications. En effet, il reste un certain nombre de points à préciser en ce qui concerne :

- Les indications précises de cette chirurgie (type de patients à qui l'on s'adresse).

- L'évaluation plus précise du bénéfice fonctionnel observé en tentant de mieux en comprendre les mécanismes physiopathologiques.

- Et enfin, l'évolution à moyen terme de ce bénéfice fonctionnel lorsqu'il existe, sur de grandes cohortes de patients.

### 4.4 Transplantation

Dans le registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) de 1995 [354], l'emphysème représente 8,8 % des indications de transplantations cardiopulmonaires (TCP) (sur 1708 cas), 30,4 % des indications de transplantations bipulmonaires (TBP) (sur 1344 cas) et 58 % des indications de transplantations unipulmonaires (TUP) (sur 2465 cas). La TUP n'a été utilisée pour greffer des

emphysémateux qu'à partir de 1988, après avoir constaté que la ventilation et la perfusion allaient vers le greffon et non vers le poumon natif laissé en place [355]. La TBP "séquentielle" (2 TUP successives) est apparue en 1989 [356] et est devenue la technique de TBP la plus utilisée dans le monde. Ces deux techniques exposent à des complications anastomotiques assez fréquentes (liées à l'absence de revascularisation des artères bronchiques), se situant entre 4 % et 26 % [357]. En l'absence de poussées infectieuses franches (qui obligent à proposer une TBP), le choix entre TUP et TBP pour l'emphysème reste largement débattu.

Les courbes de survie dans le registre de l'ISHLT sont à 1 an et 4 ans de 60 % et 38 % pour la TCP, de 67 % et 40 % pour la TBP, de 67 et 42 % pour la TUP. Elles sont, dans le registre de St Louis Missouri, de 73 % et 55 % pour la TBP séquentielle et de 71 % et 49 % pour la TUP. La survie à 1 an et 3 ans pour les greffes pulmonaires est, en France, de 53 % et 38 %, dans le registre 1995 de France Transplant.

Quand on étudie les résultats de la transplantation en fonction des indications, les résultats sont globalement légèrement meilleurs à un an dans l'emphysème (de 5 à 6 %) dans les deux registres américains. Les résultats d'une enquête de la Société de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (114 observations) donnent une survie à 1 an et 3 ans de 55 % et 34 % en TBP et de 61 % et 47 % en TUP [358].

Sur le plan fonctionnel, à 1 an, le VEMS est à environ 80 % de la théorique en TBP et 45 % en TUP, en l'absence de tout problème de rejet et d'infection. Cependant, les épreuves d'effort (test de marche de 6 minutes [359], VO<sub>2</sub> max sur bicyclette ergométrique [360]) montrent un bénéfice modeste de la TBP par rapport à la TUP, du fait d'une limitation à l'effort chez ces patients greffés, liée essentiellement à une atteinte musculaire périphérique (amyotrophie sévère pré-opératoire, effet des corticoïdes en post opératoire). Ces résultats sont obtenus au prix d'une surveillance assez étroite et contraignante nécessaire pour détecter les épisodes de rejet (EFR, biopsies transbronchiques), les complications de l'immunodépression (virales — CMV, herpès —, aspergillaires...), les complications médicamenteuses (insuffisance rénale, hypertension artérielle, ostéoporose et cataracte cortisonique). Avec le temps, les résultats se dégradent plus ou moins rapidement, le plus souvent du fait de l'installation d'un rejet chronique (qui se traduit par un tableau de bronchiolite oblitérante avec chute des débits expiratoires).

Finalement, ces résultats sont encore modestes et doivent être comparés à l'évolution spontanée des BPCO. De nombreuses séries ont été publiées à ce sujet. Par exemple (essai IPPB [361]), chez des patients sans O<sub>2</sub> continu (PO<sub>2</sub> > 55 mmHg) avec un VEMS < 30 %, la survie à 3 ans avoisinait 60 %. De même (essai NOTT [322]), chez des

patients atteints de BPCO avec une PO<sub>2</sub> < 55 mmHg sous O<sub>2</sub> continu, la survie à 3 ans était proche de 60 % également. Les données de l'observatoire de l'ANTADIR, en France, sont identiques [310]. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge, le sexe masculin, l'importance de l'hypoxie, l'hypertension artérielle pulmonaire [330]. Malgré une qualité de vie très médiocre qui les poussent à souhaiter une transplantation, les patients atteints de BPCO ne doivent donc être inscrits qu'à un stade très avancé de leur maladie et si leur âge et l'absence de pathologie associée l'autorisent. Les greffons pulmonaires sont malheureusement rares et ces patients mis sur liste d'attente sont en concurrence avec d'autres patients souvent plus jeunes nécessitant également une transplantation (mucoviscidose, HTAPP, fibrose pulmonaire).

## VI. Traitement des exacerbations

(voir figures pages S74 et S75)

### 1. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX (HORS ANTIBIOTHÉRAPIE)

#### 1.1. Introduction

Le traitement médical des exacerbations aiguës des BPCO est un traitement « conservateur » qui a pour but d'éviter le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique. Il représente toujours la prise en charge initiale en l'absence de signes de gravité immédiats; cependant, il est souvent associé au traitement instrumental lorsque celui-ci s'impose. Ainsi, l'objectif du traitement médical est de permettre de passer le cap aigu de l'insuffisance respiratoire puis de retrouver l'état de base optimal du patient.

Schématiquement, les principes du traitement médical sont :

- améliorer les débits aériens expiratoires, essentiellement en réduisant l'obstruction bronchique,
- traiter le facteur déclenchant s'il est accessible au traitement,
- traiter un facteur associé participant à la majoration de la dyspnée.

La conduite du traitement, notamment les modalités d'administration, dépend essentiellement de la gravité du tableau réalisé. En cas de tableau grave, la prise en charge doit être hospitalière et l'oxygénothérapie est toujours associée au traitement médical. Les critères de gravité sont indiqués en page S73.

#### 1.2. Exacerbation sans critères de gravité

(figure page S74)

La prise en charge initiale peut être assurée au domicile du patient par le médecin généraliste. L'efficacité du traitement doit être évaluée dans les 48 h.

### 1.2.1 Amélioration des débits aériens des voies respiratoires

#### 1.2.1.1 Bronchodilatateurs

Ils agissent sur la part de réversibilité qui est susceptible d'exister à la phase aiguë même si elle n'est pas retrouvée sur les épreuves fonctionnelles respiratoires réalisées à l'état stable [170]. Bien qu'une faible proportion de patients atteints de BPCO aient une véritable réversibilité de leur obstruction bronchique, l'administration de bronchodilatateurs est justifiée en raison des risques liés à une aggravation potentielle des conditions respiratoires [64]. Par ailleurs l'efficacité clinique n'est pas toujours corrélée à l'amélioration des paramètres respiratoires mesurés. Le traitement fait appel aux bronchodilatateurs utilisés lors du traitement de fond et se base sur une majoration transitoire des doses; la voie inhalée doit être utilisée en raison de sa meilleure tolérance.

Les **2-agonistes** (recommandés à la dose de 8 à 12 bouffées/24 h lors du traitement de fond) peuvent être utilisés transitoirement à la dose de 12 à 24 bouffées/24 h [66]. En cas de nécessité, 6 à 12 bouffées peuvent être administrées en 3-4 h. Leur rapidité d'action constitue un avantage théorique en cas d'urgence.

Les **anticholinergiques** peuvent être proposés à des doses de 4 à 6 bouffées toutes les 4 - 6 h; la durée de l'effet d'une administration est légèrement prolongée par rapport à celui des  $\beta_2$ -agonistes. Le choix entre ces deux classes thérapeutiques dépend des modalités du traitement de fond; elles peuvent être associées bien que leur effet additif ne soit net que pour les doses sous-maximales [172, 176]. Les administrations doivent concerner les formes habituellement utilisées au cours du traitement de fond (aérosols-doseurs ou poudres pour inhalation); l'utilisation d'une chambre d'inhalation est recommandée en cas d'aérosol-doseurs. La place de la nébulisation à domicile n'est pas établie [362].

Les **méthylxanthines** comme la théophylline ont un pouvoir bronchodilatateur inférieur à celui des  $\beta_2$ -agonistes et des anticholinergiques ainsi qu'un index thérapeutique plus faible [180]. Malgré leur effet bénéfique potentiel sur la force des muscles respiratoires, les difficultés d'utilisation (modifications des taux plasmatiques en fonction de l'âge, de la température, de la fonction hépatique, de certaines associations médicamenteuses...) et l'importance de leurs effets secondaires (troubles digestifs, nausées, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, voire convulsions ou troubles du rythme cardiaque) rendent leur introduction délicate chez un patient instable en dehors d'une structure de soins permettant des dosages répétés.

#### 1.2.1.2 Corticoïdes par voie orale

Environ 20 à 30 % des patients atteints de BPCO répondent favorablement à une corticothérapie orale, la documentation de l'efficacité reposant sur l'évaluation de la fonction pulmonaire [363]. En pratique, une corticothérapie orale de courte durée est souvent bénéfique cliniquement lors des exacerbations [181, 182]. Il apparaît logique de proposer les corticoïdes oraux en cas d'amélioration insuffisante suivant l'augmentation des bronchodilatateurs inhalés. Un traitement quotidien équivalent à 0,4-0,6 mg/kg de prednisone est recommandé pendant 2 à 4 semaines. Des doses supérieures (voisines de 1 mg/kg) peuvent être considérées à la phase initiale. Le problème essentiel est de ne pas prolonger inutilement un traitement dont les effets secondaires au long cours sont potentiellement sérieux.

#### 1.2.1.3 Corticoïdes par voie inhalée

Les corticoïdes inhalés, discutés au cours du traitement de fond, n'ont pas actuellement leur place au cours des exacerbations.

### 1.2.2 Lutte contre l'encombrement bronchique

L'hypersécrétion de mucus est un facteur pathogénique important chez certains patients, même si elle n'est pas toujours corrélée au degré d'obstruction [364]. Les fluidifiants bronchiques (mucolytiques ou mucorégulateurs) ne font pas l'objet de preuves suffisantes concernant leur efficacité au cours des exacerbations aiguës et ne font pas partie des mesures prioritaires [64, 66]. La kinésithérapie mérite d'être considérée en cas d'encombrement bronchique important chez un patient coopérant [365]. Elle peut permettre une meilleure évacuation des sécrétions par rapport à la toux seule chez certains sujets, et une meilleure pénétration des bronchodilatateurs [366].

#### 1.2.3 Autres traitements

Les analeptiques respiratoires tels que le doxapram ne constituent pas un traitement des exacerbations de BPCO sans critères de gravité. L'administration d'almitrine n'a pas d'effet sur la fonction pulmonaire; de plus la gazométrie artérielle ne constitue pas un objectif du traitement des exacerbations non graves.

D'autres substances n'ont pas d'indication dans les exacerbations de BPCO : anti-inflammatoires inhalés, ketotifène, anticalciques, DNase, antiprotéases...

#### 1.2.4 Traitement des facteurs déclenchants autres que l'infection

La plupart des affections constituant les autres facteurs déclenchants (pneumonie, embolie pulmonaire, intoxication médicamenteuse ou alcoolique, insuffisance cardiaque

gauche, insuffisance coronarienne, déshydratation...) sont responsables d'un tableau grave, leur traitement est envisagé plus loin.

### 1.3 Exacerbation avec critères de gravité

Le traitement des exacerbations graves doit être réalisé en milieu hospitalier spécialisé, au mieux en service de réanimation. Il est toujours associé à l'oxygénothérapie et parfois aux méthodes de ventilation non invasive ou invasive. L'indication de l'hospitalisation est essentiellement portée sur des critères cliniques (réponse insuffisante au traitement ambulatoire, difficultés à se déplacer au domicile, difficultés à s'alimenter, à dormir...) mais également les conditions de vie du patient (entourage, précarité...) et les facteurs de comorbidité par pathologie respiratoire (pneumonie) ou extra-respiratoire [66, 367] (voir p. S73). La prise en charge et l'évolution sous traitement sont néanmoins en partie basées sur les données des gaz du sang artériels [77].

#### 1.3.1 Traitement de l'obstruction des voies aériennes

##### 1.3.1.1 Bronchodilatateurs inhalés

L'administration des bronchodilatateurs inhalés constitue une priorité. Une faible augmentation des débits aériens peut être d'un bénéfice notable chez les patients qui ont une composante réversible. Etant donné les difficultés d'utilisation des aérosols doseurs dans cette situation, y compris avec les chambres d'inhalation, la nébulisation constitue la méthode de choix [64, 66]. Il est impératif d'éviter l'oxygène à forts débits comme vecteur dans cette indication sous peine d'aggraver le tableau chez certains patients hypercapniques de base. La nébulisation doit se faire par le biais d'un nébuliseur à air comprimé ou ultra-sonique. En raison de leur rapidité d'action, les  $\beta_2$ -agonistes sont utilisés de manière prioritaire aux doses recommandées au cours de l'asthme aigu grave (salbutamol 5 mg, terbutaline 10 mg par nébulisation). L'intérêt de l'association systématique des anticholinergiques (bromure d'ipratropium 0,5 mg) n'est pas établie [177, 368], cependant des données récentes (chez l'enfant asthmatique) suggèrent que la répétition des doses pourrait être intéressante [369]. Il est nécessaire de rappeler que les nébulisations ne doivent concerner que les substances dont le conditionnement est prévu à cet effet. La commodité des nébulisations en font un traitement accessible aux urgences et dans les unités médicales aussi bien qu'en réanimation.

A la phase initiale, les nébulisations peuvent être répétées toutes les 30-60 min en fonction de la tolérance [66]. La poursuite des nébulisations peut se faire toutes les 3 ou 4 h ultérieurement.

En cas d'impossibilité de nébuliser dans des conditions appropriées, l'utilisation de  $\beta_2$ -agonistes par voie sous-

cutanée (terbutaline ou salbutamol 0,5 mg) doit être envisagée. L'administration de  $\beta_2$ -agonistes par voie intraveineuse est réservée aux cas graves ne répondant pas au traitement inhalé en réanimation.

##### 1.3.1.2 Théophylline

Elle est, malgré ses difficultés d'emploi, parfois utile en seconde intention au cours des exacerbations sévères, en cas de réponse insuffisante aux  $\beta_2$ -agonistes et aux anticholinergiques [370]. Ce point est toutefois discuté et ne fait pas l'objet d'un consensus. De nombreuses circonstances diminuent la clairance de la théophylline : insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque congestive, alcool, utilisation de macrolides, de cimétidine... Dans ces conditions l'aminophylline intraveineuse est recommandée au mieux sous contrôle des taux plasmatiques qui doivent être compris entre 8 et 12  $\mu\text{g/ml}$  afin d'éviter un surdosage potentiellement dangereux [371].

##### 1.3.1.3 Corticoïdes oraux ou intra-veineux

Leur utilisation dans les formes sévères est généralement admise, même si les sujets répondeurs ne sont pas toujours identifiés [185]. Ils peuvent être utilisés par voie orale ou intraveineuse à une dose équivalente à 0,5-1 mg/kg/24 h de prednisone. Un relai par une corticothérapie orale de courte durée est généralement effectué en veillant à la décroissance des doses en 2 à 4 semaines.

##### 1.3.1.4 Fluidifiants bronchiques

Ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et n'ont pas de place dans les situations graves.

##### 1.3.1.5 La kinésithérapie

Réalisée de manière prudente, elle peut s'avérer efficace chez des patients très sécrétants et suffisamment coopérants. Parfois une aspiration trachéale transglottique est utile, favorisant la toux. La place de la kinésithérapie dans l'aide au travail des muscles respiratoires n'est pas clairement établie.

#### 1.3.2 Autres traitements associés

Les autres traitements doivent être considérés, le cas échéant, en association au traitement instrumental, y compris la ventilation invasive.

— *Correction des anomalies métaboliques* : certaines anomalies métaboliques doivent être corrigées car elles diminuent la contractilité diaphragmatique (hypokaliémie, hypophosphorémie, hypomagnésémie). Leur correction est importante quel que soit le mode de ventilation prévu ou adopté (ventilation spontanée, ventilation non invasive, aide inspiratoire, ventilation mécanique), notamment pour optimiser le sevrage.

— *Correction d'une alcalose métabolique* : une alcalose métabolique constitue parfois un facteur déclenchant ou nettement aggravant, majorant l'hypercapnie. Elle est le plus souvent d'origine iatrogénique, consécutive à l'emploi de diurétiques de l'anse comme le furosémide. Le traitement fait appel à l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique permettant l'élimination du bicarbonate de sodium en quantité excessive (injections de 0,5 à 1 g à répéter en fonction du pH artériel).

— *Diurétiques* : ils sont indiqués en cas d'insuffisance cardiaque gauche associée, de grande inflation hydro-sodée, en surveillant l'apparition d'une alcalose métabolique qui risquerait d'aggraver l'hypercapnie.

— *Saignée* : elle est nécessaire lorsque l'hématocrite atteint 55 à 60 % du fait des effets délétères de l'hyperviscosité sanguine sur la circulation pulmonaire notamment. Au delà de 500 cc, la phlébotomie doit être associée à un remplacement volémique par des macromolécules d'environ les deux tiers du volume soustrait.

— *Anticoagulation préventive* : la place de l'anticoagulation préventive n'est pas établie de manière claire, cependant, l'existence de signes d'insuffisance cardiaque droite et l'alitement, reponsables d'une stase veineuse, rendent logique un traitement préventif par de l'héparine.

— *Nutrition entérale* (v. ch. 5) : chez le patient ventilé elle constitue une des conditions du sevrage ultérieur de la ventilation, elle assure également une protection gastrique. Cette dernière peut être complétée par la prescription d'antiacides, type sucralfate.

— *Traitement d'autres facteurs déclenchants ou aggravants* : Il peut s'agir du traitement d'une embolie pulmonaire, d'une insuffisance cardiaque gauche, d'une souffrance coronarienne, d'un trouble du rythme, d'une intoxication ou d'un surdosage médicamenteux (benzodiazépines)...

## 2. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

### 2.1 Les exacerbations des BPCO justifient-elles une antibiothérapie ?

Les essais thérapeutiques contre placebo, méthodologiquement corrects, laissent place à des incertitudes sur cette indication car :

— Il existe une inhomogénéité des patients atteints de bronchite chronique selon qu'existe ou non un syndrome ventilatoire obstructif associé et/ou une insuffisance respiratoire associée.

— Il existe une inhomogénéité des patients atteints d'une exacerbation de bronchite chronique selon qu'elle est

définie par une majoration de la toux, une majoration de la dyspnée, une modification en volume et en couleur (purulence) de l'expectoration, ou bien l'association de 2 ou 3 de ces critères.

— Il existe une inhomogénéité des critères de jugement de l'efficacité de l'antibiothérapie, que l'on s'adresse à des critères cliniques, ou à la mesure des débits respiratoires.

Trois revues de synthèse d'essais comparatifs, en double aveugle, contre placebo, méthodologiquement corrects ont été publiées :

— TF Murphy [372] cite 5 références d'essais d'antibiotiques contre placebo publiés entre 1965 et 1987 (deux sont postérieures à 1980); trois concluent à l'absence de bénéfice, et deux à un bénéfice des antibiotiques (dont celle d'Anthonisen).

— Ph Carré [373] cite dans le même contexte 8 références. Parmi celles ci, dans 4 cas, l'activité du placebo est considérée comme équivalente à celle de l'antibiotique, dans 3 cas l'analyse statistique est considérée comme défectueuse, et seule l'étude d'Anthonisen montre une supériorité de l'antibiotique sur le placebo.

— La méta-analyse récemment publiée par S. Saint [374] conclue, avec une étude supplémentaire « à un bénéfice relativement faible d'une antibiothérapie dans les exacerbations de BPCO, mais qui pourrait être cliniquement significatif pour les patients les plus graves ».

— C'est ce qui ressort de l'étude d'Anthonisen [6] qui permet d'admettre que ce sont les malades les plus sévères qui bénéficient des traitements antibiotiques, en rappelant cependant que cet effet est modeste, puisque, dans cette étude, l'efficacité des antibiotiques est évaluée 1,24 fois supérieure à celle du placebo (avec cependant une signification statistique pour les patients de classe I ou II, soit 3 ou 2 critères d'exacerbation - qui sont ceux pour qui le rôle de l'infection est le plus évident).

— La conclusion de ces études est qu'il est difficile de préciser quand l'utilisation des antibiotiques est indispensable.

On ne peut cependant formuler de recommandation exprimée sous la forme : « en présence d'une exacerbation de bronchite chronique, une antibiothérapie ne doit pas être donnée dans les situations suivantes... ».

### 2.2 Paramètres qui seraient nécessaires pour formuler des recommandations

En l'absence de données indiscutables on peut tenter de préciser les paramètres qui seraient nécessaires pour formuler des recommandations justifiées concernant l'antibiothérapie des exacerbations de bronchites chroniques :

### 2.2.1 Définitions claires et accessibles concernant les patients

*Bronchite chronique simple* : expectoration quotidienne sur au moins trois mois consécutifs pendant au moins deux ans consécutifs [375].

*Bronchite chronique avec syndrome ventilatoire obstructif* : bronchite chronique avec obstruction persistante des voies aériennes, qu'elle soit associée ou non à une réversibilité partielle (sous 2-mimétiques, anticholinergiques, stéroïdes), une hypersécrétion bronchique, ou un emphyseme. En pratique, entre dans ce cadre une bronchite chronique avec VEMS < 80 % de la valeur théorique, même si le VEMS ne reflète qu'imparfaitement l'obstruction des petites bronches [13, 376].

*Bronchite chronique obstructive et insuffisance respiratoire* : bronchite chronique obstructive avec hypoxémie de repos persistante.

Ceci suppose que les patients atteints de bronchite chronique soient l'objet de bilans réguliers comportant une évaluation clinique (apparition d'une dyspnée d'effort et a fortiori de repos), mais aussi fonctionnelle respiratoire (mesure des volumes et des débits, mesure des gaz du sang).

### 2.2.2 Définitions claires et accessibles concernant les exacerbations de BPCO

Le mot exacerbation désigne une « acutisation des symptômes de la BC ».

A ce jour, les trois critères d'Anthonisen, associés ou non, paraissent les plus satisfaisants pour définir une « exacerbation » : augmentation du volume de l'expectoration, modification de l'expectoration devenant purulente, apparition ou majoration d'une dyspnée.

### 2.2.3 Critères simples et accessibles concernant l'origine infectieuse des exacerbations des BPCO

A ce jour l'on sait que :

— Toutes les exacerbations de BPCO ne sont pas d'origine infectieuse [7].

— Toutes les exacerbations d'origine infectieuse ne sont pas bactériennes: rôle des virus (rhino-virus, VRS, ...).

— Les germes en cause sont variés : prédominent *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, et *Moraxella catarrhalis* [377] ; mais aussi *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* dont la place reste à définir [378]; voire les bacilles à Gram(-) et *Staphylococcus aureus*, incriminés à l'origine de pneumopathies chez les malades atteints de BPCO.

— Les méthodes diagnostiques habituellement utilisées au cours des pneumopathies communautaires, ne permettent pas, en général, de trancher formellement entre infection et

colonisation (présente chez plus de 50 % des patients, hors des poussées) chez le patient atteint de BPCO.

En l'absence de données formelles on peut proposer une graduation quant à la probabilité qu'une infection soit en cause, à partir de données sémiologiques :

— *Origine infectieuse très probable* : un ou plusieurs des éléments définissant l'exacerbation de BC (à savoir apparition ou aggravation d'une dyspnée, apparition ou augmentation de volume de l'expectoration, et/ou de sa purulence), associé(s) à de la fièvre et/ou de nouvelles anomalies radiologiques évocatrices de pneumopathie,

— *Origine infectieuse probable* : un ou plusieurs des éléments définissant l'exacerbation de BC, associé(s) à une infection aiguë des voies aéro-digestives supérieures (rhinopharyngite, sinusite); ou bien, association des trois éléments définissant l'exacerbation de BC, compte tenu de l'efficacité observée d'une antibiothérapie dans cette circonstance précise [6].

— *Origine infectieuse possible* : présence seulement de un ou deux des éléments définissant l'exacerbation.

### 2.3. Indications de l'antibiothérapie selon les situations

Compte tenu de ces éléments, on peut proposer les recommandations suivantes :

Origine infectieuse de l'exacerbation	Bronchite chronique simple	Bronchite chronique obstructive	Bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire
Très probable	R	R	R
Probable	D	R	R
Possible	NR	D	R

R : antibiothérapie recommandée; NR : antibiothérapie non recommandée; D : antibiothérapie discutée.

### 2.4 Intérêt des prélèvements

Seuls les prélèvements de l'expectoration sont réalisables en routine, pour examen cyto-bactériologique.

Même si la qualité technique de prélèvement, et les exigences de validation cytologique sont respectées (polynucléaires > 25 et cellules épithéliales < 10/champ), les contaminations salivaires très fréquentes, et la colonisation d'une forte proportion des patients atteints de BPCO, rendent cet examen inutile dans la très grande majorité des cas.

Ils ne sont indiqués, pour un patient donné, que pour interpréter une situation d'échec (par exemple dans une surinfection due à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Staphylococcus aureus*); ou dans le cadre d'études épidémiologiques visant, entre autres, à évaluer l'évolution des résistances bactériennes.

## 2.5 Antibiotiques en traitement curatif : quels antibiotiques préconiser, pour quelle durée ?

Les choix qui peuvent être proposés reposent sur les constatations suivantes :

— Dans les études publiées contre placebo les molécules utilisées sont anciennes (cyclines, amino-pénicillines, cotrimoxazole, chloramphénicol).

— Dans les très nombreuses études comparatives publiées testant une molécule donnée (y compris les récentes : nouveaux macrolides, céphalosporines, fluoroquinolones, amino-pénicillines + inhibiteur de  $\beta$ -lactamases), aucune supériorité évidente n'a jamais été clairement montrée par rapport aux comparateurs.

— Si on se fonde sur l'épidémiologie habituelle des pathogènes responsables d'infection (ou de colonisation) au cours des BC, le choix des antibiotiques définis dans les RMO (Références Médicales Opposables) est raisonnable, mais on peut y ajouter, compte tenu de l'incidence des *Haemophilus influenzae* producteur de  $\beta$ -lactamases, les associations amino-pénicillines + inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases et les céphalosporines orales de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération actives sur le pneumocoque.

Ci-après sont listées les classes thérapeutiques recommandées en première ou deuxième intention.

### 2.5.1 En première intention

En pratique, les antibiotiques recommandés en première intention dans le traitement des exacerbations de BPCO sont indiqués dans la liste suivante. Leur choix respectif, en fonction de la situation clinique individuelle de chaque patient, ne peut pas faire l'objet de recommandations consensuelles en l'état actuel des connaissances. Il s'agit de :

- amino-pénicillines,
- céphalosporines de première génération orales,
- macrolides et familles apparentées, c'est-à-dire streptogramines et lincosamines,
- auxquelles on peut ajouter l'association amino-pénicillines + inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases et les céphalosporines de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération actives sur le pneumocoque et disponibles par voie orale, qui peuvent être envisagées du fait de la fréquence croissante des *Haemophilus influenzae* sécréteurs de  $\beta$ -lactamases.

### 2.5.2 Autres molécules

Elles sont en principe réservées :

- aux échecs des traitements de première intention,
- aux exacerbations, avec infections récidivantes,
- aux terrains particulièrement fragiles.

Il s'agit de :

- lorsqu'elles n'ont pas déjà été utilisées en première intention :
  - associations d'амино-pénicillines et d'inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases,
  - céphalosporines de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération actives sur le pneumocoque et disponibles par voie orale,
  - fluoroquinolones,
  - traitements par voie parentérale (tous les traitements mentionnés ci-dessus présentant l'avantage majeur, en particulier en pratique de ville, d'être disponible par voie orale).

Pour mémoire, peuvent toujours être utilisés : les cyclines, en tenant compte des résistances, et le cotrimoxazole en tenant compte des résistances et de la toxicité.

### 2.5.3 Durée du traitement antibiotique

Les durées habituelles varient entre 7 et 10 jours.

Des durées de traitement raccourcies sont en cours d'étude.

## 3. OXYGÉNOTHÉRAPIE DURANT LES EXACERBATIONS AIGUËS

Il est recommandé de réaliser une mesure des gaz du sang artériel chez les patients atteints de BPCO en période d'exacerbation avant la mise sous oxygénothérapie. Le but du traitement est d'augmenter la SpO<sub>2</sub> jusqu'à un niveau > 90 % et/ou la PaO<sub>2</sub> à un niveau > 8 kPa (60 mmHg) sans élever la PaCO<sub>2</sub> de façon trop importante ou entraîner une acidose majeure. Les masques avec Venturi représentent la méthode la plus fiable pour délivrer une FIO<sub>2</sub> précise. Les réglages de la FIO<sub>2</sub> habituels sont de 24, 28, 31, 35 et 40 %. Les lunettes nasales sont cependant utilisables, en sachant que la FIO<sub>2</sub> réelle dépend du type de respiration du malade (buccale ou nasale) et de son mode ventilatoire (rythme et volume courant). La FIO<sub>2</sub> donnée par des lunettes nasales peut être évaluée approximativement par la formule :

$$FIO_2 = 20 \% + (4 \times \text{débit d'O}_2)$$

L'administration d'oxygène doit commencer à un faible débit : 24-28 % par masque avec Venturi, ou 1-2 l/min par lunettes nasales.

Les gaz du sang artériels doivent être surveillés régulièrement, les doses d'oxygène étant ajustées jusqu'à ce que le but soit atteint. Un délai de 20 à 30 minutes peut être nécessaire pour atteindre un état stable après un changement de FIO<sub>2</sub>. Il est donc inutile de réaliser des gaz du sang à des intervalles plus fréquents. En général, les patients recevant de l'oxygène à un débit juste suffisant pour amener la PaO<sub>2</sub> à 60 mmHg ne présentent pas d'hypercapnie majeure ou d'acidose respiratoire aiguë. Si une oxygénation adéquate ne peut être obtenue sans une acidose respiratoire progressive, une ventilation mécanique doit être discutée.

Comme les altérations des gaz du sang liées à l'exacerbation prennent en général plusieurs semaines pour s'estomper, on peut être amené à laisser le patient quitter l'hôpital avec de l'oxygène. Après 3 à 4 semaines, l'oxygène peut ne plus être nécessaire; la décision d'instituer une oxygénothérapie à long terme doit donc être prise sur des gaz du sang réalisés à distance de l'épisode aigu.

#### 4. TRAITEMENT INSTRUMENTAL DES EXACERBATIONS [379]

##### 4.1 Ventilation invasive

La ventilation mécanique est le traitement le plus efficace des poussées d'hypoventilation alvéolaire aiguës sévères des BPCO. Elle est mise en oeuvre en cas d'échec du traitement médical (conservateur associé à la kinésithérapie et à l'oxygénothérapie). L'indication est portée en cas de persistance ou d'aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie avec acidose non compensée, ou bien avant ce stade si apparaissent des signes d'intolérance (troubles de conscience, état de choc, troubles de déglutition, pathologie chirurgicale aiguë, etc.). Le traitement de référence est la ventilation dite en pression positive intermittente (PPI) sur sonde d'intubation endotrachéale, pratiquée en milieu de réanimation. Il n'existe pas de critère absolu d'intubation, l'indication étant fondée sur une appréciation de l'examen clinique et des examens paracliniques (gazométrie artérielle) qui fait grandement appel à l'expérience du praticien (v. p. S73). Le patient est maintenu sous ventilation endotrachéale jusqu'au sevrage complet, c'est-à-dire jusqu'à l'extubation qu'autorise la constatation de gaz du sang stables en ventilation spontanée, sans rechute de l'acidose hypercapnique. L'intubation et l'immobilisation qu'elle impose en font une technique exposant le patient à diverses complications (surinfections nosocomiales, hémorragie digestive, complication de décubitus). Malgré leur prévention, la mortalité due à ces dernières est lourde. Il faut y ajouter la morbidité tardive en rapport avec les sténoses trachéales post intubation qui grèvent le pronostic fonctionnel.

##### 4.2 Ventilation non invasive (VNI)

Pour les raisons invoquées ci-dessus, se sont développées ces dernières années les techniques de ventilation non invasive au masque. Deux modes ventilatoires sont en concurrence sur ce type d'indication destiné à retarder et si possible éviter l'intubation :

1. La ventilation classique en PPI à volume contrôlé.
2. La ventilation en aide inspiratoire (AI), cette dernière technique permettant le maintien d'une ventilation spontanée « assistée » en pression.

Les indications sont celles de la ventilation invasive; les troubles de la conscience de la déglutition ou l'existence d'une pathologie générale associée en constituent une

contre-indication; la surveillance de la VNI doit être minutieuse en raison du risque d'échec devant conduire à l'intubation. La ventilation est administrée à l'aide d'un masque nasal ou mieux facial, afin de minimiser les fuites buccales. On peut administrer cette ventilation en séances discontinues ou continues. Elle nécessite une grande expérience pratique de l'équipe soignante, la mise en place correcte du masque et sa tolérance par le patient étant des points essentiels. Le succès de ce type de ventilation peut en général être prédit au bout de quelques heures de pratique si la dyspnée et les gaz du sang (capnie) s'améliorent. Ce type de ventilation évite les complications de la ventilation invasive et raccourcit la durée de séjour en réanimation. Les complications sont surtout constituées par les fuites gazeuses (conjonctive), l'insufflation digestive et surtout les érosions faciales (racine du nez) dues à l'application des masques. L'échec de la ventilation invasive par excès de fuites entraînant une hypoventilation ou par capture des centres respiratoires entraînant l'apparition d'apnées doit conduire à la ventilation invasive.

#### 5. SUPPORT NUTRITIONNEL

Très peu d'études ont évalué le support nutritionnel des patients atteints de BPCO hospitalisés pour une exacerbation aiguë nécessitant le recours à une ventilation artificielle. La nutrition entérale doit être privilégiée chez ces patients, mais la tolérance digestive d'apports caloriques élevés est parfois médiocre. Il est alors nécessaire de recourir à une nutrition parentérale de complément.

Il n'y a pas de consensus sur l'apport énergétique de ces patients. Si l'objectif de la nutrition artificielle est simplement de préserver la masse maigre, un apport calorique quotidien égal à 1,5 x métabolisme basal théorique (calculé à partir de l'équation de Harris-Benedict qui tient compte du sexe, de l'âge, du poids et de la taille) est probablement suffisant pour maintenir une balance azotée positive [380]. Cependant si le but de la nutrition artificielle est d'améliorer la force et l'endurance du diaphragme chez un patient dénutri difficile à sevrer du ventilateur, il faut probablement utiliser un apport calorique plus important égal à au moins deux fois le métabolisme basal théorique.

Plusieurs études ont suggéré que la nutrition artificielle hypercalorique peut entraîner des effets ventilatoires délétères liés essentiellement à une production excessive de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>): induction ou aggravation d'une hypercapnie, augmentation excessive de la ventilation-minute et du travail ventilatoire. Ces complications n'ont été observées que chez des patients recevant un apport calorique élevé et constitué exclusivement ou essentiellement de glucides. Les conséquences de l'hyperproduction de CO<sub>2</sub> sur le sevrage de la ventilation artificielle n'ont pas été évaluées prospectivement chez les patients atteints de BPCO. L'utilisation d'une

nutrition à prédominance lipidique permet de réduire significativement l'augmentation de  $VCO_2$ , induite par la nutrition artificielle, et pourrait avoir un effet favorable sur le sevrage de l'assistance ventilatoire [381-385]. Cependant cet effet favorable sur la  $VCO_2$  n'est observé que si l'apport énergétique global est élevé [381].

Un apport protidique classique semble suffisant; un rapport azote/calories égal à 1 g d'azote pour 150 Kcal permet de positiver le bilan azoté [380]. La perfusion d'une quantité importante d'acides aminés peut entraîner une augmentation de la ventilation-minute et de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie [386], mais les conséquences sur le sevrage de la ventilation artificielle n'ont pas été évaluées.

L'efficacité du support nutritionnel ne doit pas être évaluée par la seule mesure du poids corporel dont on connaît les limites chez ces patients ayant initialement une rétention hydrosodée qui diminue ultérieurement sous ventilation artificielle. La détermination quotidienne du bilan azoté est un moyen simple et relativement fiable pour apprécier les effets de la nutrition artificielle. Le dosage des taux plasmatiques des protéines viscérales à demi-vie brève (pré-albumine ou protéine vectrice du rétinol) a également un intérêt, à condition d'être couplé au dosage d'une protéine inflammatoire.

La correction de certains désordres électrolytiques a un rôle important, puisqu'il a été montré que l'hypophosphorémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie peuvent altérer la fonction diaphragmatique.

#### 6. SYNTHÈSE SUR LES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE EN FONCTION DE LA GRAVITÉ

Les tableaux et figures ci-après résument les modalités de la prise en charge selon la gravité.

#### CRITÈRES DE GRAVITÉ DES EXACERBATIONS DE BPCO

##### Histoire de la maladie :

- Oxygénothérapie à long terme.
- Comorbidité : cardiopathie gauche, alcoolisme, atteinte neurologique.

##### Clinique :

- Température > à 38,5 °C.
- Œdèmes des membres inférieurs.
- Fréquence respiratoire > 25/mn.
- Fréquence cardiaque > 110/mn.
- Cyanose qui s'aggrave.
- Utilisation des muscles respiratoires accessoires.
- Diminution de la vigilance.
- Troubles récents des fonctions supérieures.

##### Débit expiratoire de pointe :

- Valeur < 100 l/mn

##### Gaz du sang à l'air :

Aggravation dont l'importance doit être appréciée par rapport aux valeurs de base; en cas de gaz du sang peu perturbés auparavant, les signes de gravité sont :

- $PaO_2$  < 60 mmHg.
- $SaO_2$  < 90 %.
- $PaCO_2$  45 mmHg.

#### SIGNES D'ALARME IMPOSANT LA VENTILATION MÉCANIQUE

##### Clinique

- Troubles de conscience : confusion, somnolence ou coma.
- Epuisement respiratoire : respiration abdominale paradoxale, toux inefficace.
- Signes de choc.

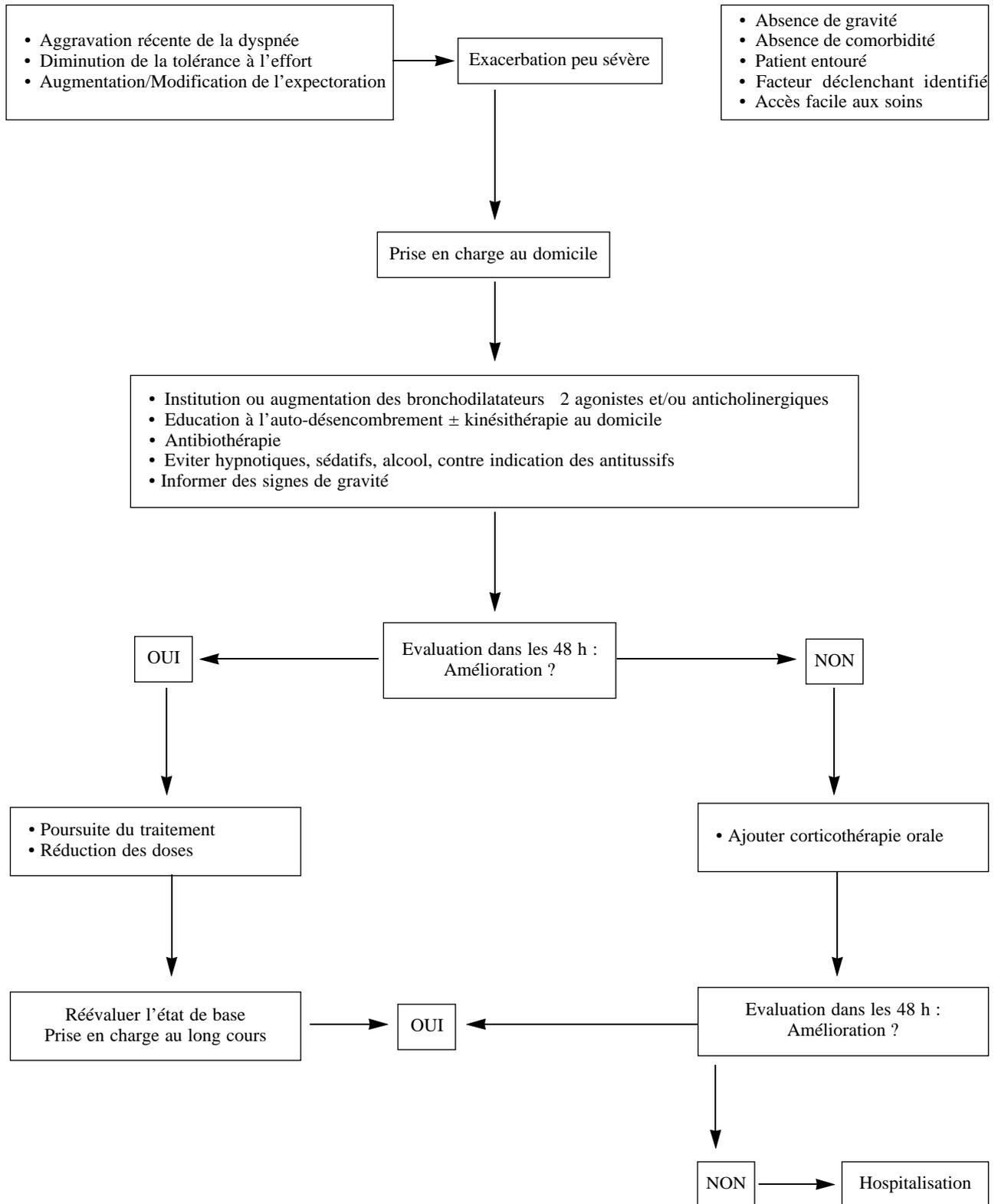
##### Gazométriques

Ces critères dépendent des valeurs de base; en cas de gaz du sang peu perturbés auparavant, les signes imposant la ventilation mécanique sont :

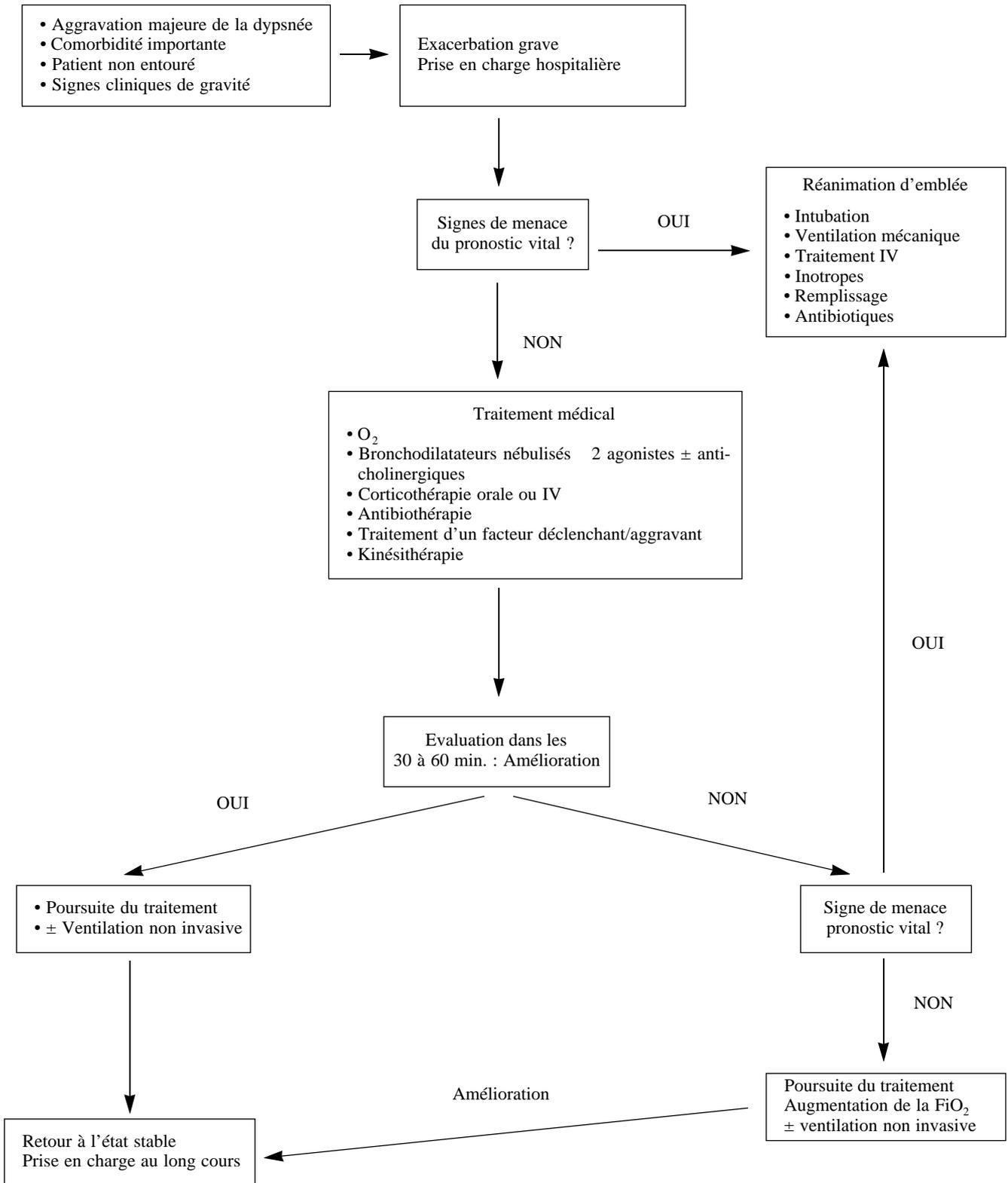
- $PaO_2$  45 mmHg.
- $PaCO_2$  70 mmHg.
- $pH$  < 7,30.

Non amélioration rapide malgré l'oxygénothérapie.

« MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS AIGÜES DES BPCO SANS CRITÈRES DE GRAVITÉ »



« PRISE EN CHARGE DES EXACERBATIONS AIGUËS DES BPCO AVEC CRITÈRES DE GRAVITÉ »



ANNEXE  
 PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE D'UN PROGRAMME  
 DE RÉENTRAÎNEMENT À L'EXERCICE

## 1. Prescription

Les auteurs recommandent de pratiquer une activité d'endurance (vélo — d'appartement ou non —, marche, natation,...) pendant 45 minutes, 3 fois par semaine, le plus longtemps possible [387]. La prescription de l'intensité d'entraînement est exprimée en terme de fréquence cardiaque qui est calculée selon différentes approches.

### 1.1.1 Évaluation de la fréquence cardiaque d'entraînement

#### 1.1.1.1 Méthode standardisée

Cette méthode doit être absolument abandonnée. Elle est basée sur le calcul de la fréquence cardiaque cible par la formule de Karnoven :  $FC_{\text{entraînement}} = FC_{\text{repos}} + 60\% (FC_{\text{max}} - FC_{\text{repos}})$ . La fréquence cardiaque maximale est calculée selon la formule  $220 - \text{âge}$ . D'un point de vue théorique, cette formule signifie que tous les sujets d'un même âge sont entraînés à la même fréquence cardiaque (ce qui implique qu'ils ont exactement la même aptitude physique quels que soient leur taille, leur poids, leur activité physique journalière, leur pathologie). Cette fréquence cardiaque d'entraînement est donc tout à fait aléatoire, sans aucun repère métabolique, ce qui implique que certains sujets sont sous entraînés, d'autres surentraînés. Chez le malade respiratoire, le problème est encore plus crucial dans la mesure où certains d'entre eux ne sont pas capables d'atteindre leur fréquence cardiaque maximale théorique. En clair, certains sujets ont une fréquence cardiaque d'entraînement supérieure à leur fréquence cardiaque maximale réelle.

#### 1.1.1.2 Méthodes individualisées

Le patient est entraîné à un niveau métabolique précis qui est compris entre deux bornes métaboliques, qui sont facilement mesurables au cours d'une épreuve d'exercice musculaire: le seuil anaérobie (ventilatoire ou lactique ou des échanges gazeux) et la  $VO_2$  max. La tendance actuelle est de réaliser l'entraînement à la fréquence cardiaque du seuil anaérobie [222, 388], bien que l'on ne sache pas si des entraînements à la fréquence cardiaque du seuil anaérobie + 10 ou 20 % de la différence entre seuil anaérobie et  $VO_2$  max sont plus efficaces [224].

## 1.2 Réalisation de l'épreuve d'effort initiale

### 1.2.1 Protocole

Cette épreuve d'effort est destinée à mesurer avec précision le seuil ventilatoire, la  $VO_2$  max et les autres variables données par un ergospiromètre (cycle à cycle ou chambre de mélange). Elle est habituellement réalisée sur un ergocycle et doit être autant que possible individualisée.

La meilleure technique est celle qui permet d'atteindre la  $VO_2$  max en 8 à 12 minutes en moyenne avec des paliers d'incrémentatation d'une minute, ce qui fournit suffisamment de points pour calculer un seuil anaérobie précis [389, 390]. Le problème est alors de savoir quelle doit être la puissance de chaque palier. D'une manière générale, les malades qui vont bénéficier d'un réentraînement à l'effort ont une obstruction bronchique modérément sévère à sévère. Pour les premiers, des échelons de 10 watts/minute sont requis; pour les seconds ils sont trop importants. Une bonne technique est d'estimer la puissance que ces malades peuvent atteindre compte tenu de la relation qui existe entre le rapport  $VO_2$  max/théo-

rique et VEMS/théorique, (même si cette relation est relativement lâche). Il suffit de multiplier la  $VO_2$  max théorique selon les tables de Jones [96] ou de Wasserman [391] par le rapport VEMS théorique/VEMS mesuré; on obtient ainsi une  $VO_2$  max estimée qui permet de calculer les différents paliers. Cette méthode donne des résultats tout à fait satisfaisants [392, 393].

### 1.2.2 Paramètres indispensables à suivre

*Les gaz du sang* : afin de savoir si une oxygénothérapie de déambulation sera nécessaire, la mesure des gaz du sang est indispensable. Mais si le problème se limite à la prescription du réentraînement à l'effort, une mesure non invasive de la saturation suffit. En effet, cette saturation est très peu sensible mais il suffit de savoir si le sujet désature au niveau du seuil anaérobie en prenant la valeur de 90 % de saturation comme valeur seuil à partir de laquelle il faut réoxygéner le sujet au cours de son réentraînement. Lors de la première épreuve d'effort, il faut encadrer cette mesure de la saturation par une mesure des gaz du sang artériels.

*La dyspnée* : il est indispensable de mesurer la dyspnée au cours de l'épreuve d'effort, car la connaissance de son apparition de la dyspnée est importante. Ce seuil se situe habituellement au niveau du seuil anaérobie. On utilise pour ce faire une échelle de Borg, une échelle visuelle analogique, ou une échelle visuelle lumineuse beaucoup plus facile à manipuler au cours de l'exercice musculaire.

*L'électrocardiogramme* : il recherche des contre-indications au réentraînement à l'effort. Mais il faut savoir qu'à l'heure actuelle les insuffisants cardiaques du stade IV de la NYHA, donc en pré-greffe, sont réentraînés à l'effort, ce qui en général améliore leurs troubles du rythme.

### 1.2.3 Alternatives à la mesure du test d'exercice

Le réentraînement à l'effort est actuellement le traitement qui améliore le plus la dyspnée des BPCO. Faute d'ergospiromètre, la meilleure alternative est de réaliser une épreuve d'effort à charge croissante. Il faut alors déterminer le seuil d'apparition de la dyspnée chez le patient. La fréquence cardiaque au niveau de ce seuil de dyspnée sera la fréquence cardiaque d'entraînement [392].

## 2. La surveillance du réentraînement à l'effort

La surveillance de la fréquence cardiaque de réentraînement se fait par l'intermédiaire d'un chronofréquencemètre dont on règle les alarmes à plus ou moins 5 battements par minute de la fréquence cardiaque cible.

### 2.1 Surveillance pendant le réentraînement

#### 2.1.1 $SpO_2$

Il est recommandé, au moins pendant les premières séances, de vérifier qu'il n'y a pas de désaturation 90 %.

#### 2.1.2 L'électrocardiogramme

Chez les malades qui présentent un risque cardio-vasculaire, il est recommandé de surveiller l'ECG pendant les premières séances.

### 2.2 Contrôle de l'efficacité du réentraînement

#### 2.2.1 Le test de marche de 6 minutes

Il peut se faire tous les 15 jours ou tous les mois (il faut à chaque fois faire deux tests, le premier étant l'apprentissage) afin de mesurer le périmètre de marche, la fréquence cardiaque et la dyspnée. Le premier paramètre à s'améliorer est la fréquence

cardiaque qui diminue à la fin du test, viennent ensuite la dyspnée et enfin la distance de marche qui est augmentée.

### 2.2.2 *L'épreuve d'effort*

Il n'est pas nécessaire de réaliser d'épreuve d'effort au cours du réentraînement. En effet celui-ci déplace le seuil d'apparition de la dyspnée et le seuil ventilatoire vers la droite, donc vers des charges plus importantes, c'est-à-dire des fréquences cardiaques plus importantes. Parallèlement, la fréquence cardiaque pour une charge donnée, diminue au fur et à mesure que l'entraînement progresse: ainsi, en fin de réentraînement, s'entraîner à la même fréquence cardiaque correspond en fait à un entraînement à une charge plus importante, qui correspond toujours au seuil ventilatoire [394].

## 2.3 **Contrôle à la fin de la session de réentraînement**

### 2.3.1 *En fin de session de réentraînement*

Il est nécessaire d'évaluer les effets de celui-ci : 1° par une épreuve d'exercice à charge croissante avec mesure des différents paramètres dont nous avons parlé précédemment; 2° par un test de marche de 6 minutes.

### 2.3.2 *Le contrôle à distance*

A distance, il est nécessaire de revoir le malade pour vérifier si à domicile il a pu continuer son entraînement (sachant que la reprise d'une vie plus « normale » correspond déjà à un minimum d'entraînement). Il est conseillé de faire une épreuve d'effort par an pour la surveillance des effets à long terme du réentraînement.





## Références

1. AMERICAN THORACIC SOCIETY : Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762-8.
2. SNYDER GL, KLEINERMAN J, THURLBERK WH, BENGALI ZK : The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-9.
3. International Consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992;5:601-41.
4. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993;48:S1-S24.
5. MANNING HL, SCHWARTZSTEIN RM : Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995;333:1547-53.
6. ANTHONISEN NR, MANFREDA J, WARREN CPW, HERSHFIELD ES, HARDING GKM, NELSON NA : Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
7. FAGON JY, CHASTRE J, TROUILLET JL *et al.* : Characterisation of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-8.
8. MONSO E, RUIZ J, ROSELL A *et al.* : Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
9. GRENIER P, MAURICE F, MUSSET D *et al.* : Bronchiectasis: assessment by thin-section CT. *Radiology* 1986;161:95-9.
10. HOLLEMAN DR, SIMEL DL. Does the clinical examination predict airflow limitation ? *JAMA* 1995;273:313-9.
11. SUITTER HJ, KOETTER GH, DE MONCHY JGR, POSTMA DS, DE BRIES K, ORIES NGM : The dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991;4:479-89.
12. SHAHREEN SO, BARKER DJP, HOLGATE ST : Do lower respiratory tract infections in early childhood cause chronic obstructive pulmonary disease ? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1649-52.
13. VERMEIRE P, PRIDE N : A "splitting" look at chronic non specific lung disease : common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991;4:490-6.
14. BURROWS B, LEBOWITZ MD, CAMILLI AE, KNUDSON RJ : Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:974-80.
15. BATES DV : Respiratory function in disease 3rd ed: Saunders Compagny, Philadelphia, London, Montreal, 1989.
16. ANTHONISEN NR, CONNETT JE, KILEY JP *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;272:1497-1505.
17. PETTY TL, PIERSON DJ, DICK NP, HUDSON LD, WALKER SH : Follow-up evaluation of a prevalence study for chronic bronchitis and chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:881-90.
18. MADISON R, MITTMAN C, AFIFI AA, ZELMAN R : Risk factors for obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:149-53.
19. RUCKEN B, SCHOUTEN JD, XU X, ROSNER B, WEISS ST : Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1377-82.
20. KERSTJENS HAM, BRAND PLP, HUGHES MD, THE DUTCH CNSLD GROUP : A comparison of bronchodilator therapy with or without corticosteroid therapy in obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992;327:1413-9.
21. RACINEUX JC, VIDAL JF, MESLIER N : Les maladies respiratoires chroniques liées au tabagisme. *Rev Prat* 1993;43:1223-6.
22. FLETCHER C, PETO R, TINKER C, SPEIZER FE : The natural history of chronic bronchitis and emphysema: Oxford University Press, 1976.
23. The Health Consequences of Smoking Chronic Obstructive Lung Disease, A report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services Public Health Service Office on Smoking and Health. Vol. 20857. Rockville, Maryland, 1984.
24. DOLL R, PETO R, WHEATLEY K, GRAY R, SUTHERLAND I : Mortality in relation to smoking: 40 year's observation on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901.
25. BASCOM R, BROMBERG PA, HILL C *et al.* : Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
26. BASCOM R, BROMBERG PA, COSTA DL *et al.* : Health effects of outdoor air pollution (Part 2). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:477-98.
27. DAB W, MEDINA S, QUENEL P *et al.* : Short term respiratory health effects of ambient air pollution - results of the APHEA project in Paris. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:S42-S46.
28. KANNER RE, RENZETTI AD, KLAUBER MR, SMITH CB, GOLDEN CA : Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. *Am J Med* 1979;67:44-50.
29. BRITISH THORACIC SOCIETY : Community acquired pneumonia in adults in British hospital in 1982-1983: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987;239:195-220.
30. FANG G, FINE M, ORLOFF J *et al.* : New emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine* 1990;69:307-16.
31. ORTQVIST A, HEDLUND J, GRILLNER L *et al.* : Aetiology, outcome, and prognostic factors in community-acquired

- pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3:1105-13.
32. LANGE P, VESTBO J, NYBO E : Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population. *Eur Respir J* 1995;8:1694-8.
  33. BECKLAKE MR : The Mineral dust diseases. *Tubercle Lung Dis* 1992;73:13-20.
  34. ZEJDA JE, DOSMAN JA : Respiratory disorders in agriculture. *Tubercle Lung Dis* 1993;74:74-86.
  35. DALPHIN JC, DEBIEUVRE D, PERNET D *et al.* : Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmers lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993;50:941-4.
  36. VERGNEGRE A, D'ARCO X, MELONI B, ANTONINI M.T. COURAT C, DUPONT-CUISINIER M, BONNAUD F : Work related distal airway obstruction in an agricultural population. *Occup Environ Med* 1995;52:581-6.
  37. CHOUDAT D, GOHEN M, KOROBAEFF M, BOULET A, DEWITTE JD, MARTIN MH : Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:48-54.
  38. STRACHAN DP, JARVIS MJ, FEYERABEND C : The relationship of salivary cotinine to respiratory symptoms, spirometry and exercise-induced bronchospasm in seven year old children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:147-51.
  39. TAYLOR B, WADSWORTH J : Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987;62:786-91.
  40. TAGER IB, WEISS ST, MUNOZ A, ROSNER B, SPEIZER FE : Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 1983;309:699-703.
  41. BERKEY CS, WARE JH, DOCKERY DW, FERRIS BG, SPEIZER FE : Indoor air pollution and pulmonary function growth in preadolescent children. *Am J Epidemiol* 1986;123:250-60.
  42. TAGER IB, NGO L, HANRAHAN JP : Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-83.
  43. MAGNUSSEN CGM : Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:898-904.
  44. WEISS ST, TAGER BI, SPEIZER FE, ROSNER B : Persistent wheeze: its relation to respiratory illness, cigarette smoking, and level of pulmonary function in a population sample of children. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:697-707.
  45. BURCHFIEL CM, HIGGINS MW, KELLER JB, HOWATT WF, BUTLER WJ, HIGGINS ITT : Passive smoking in childhood. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:966-73.
  46. POLGAR G, WENG TR : The functional development of the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:625-95.
  47. GAULTIER C, GIRARD F : Croissance pulmonaire normale et pathologique: relations structure-fonction. *Bull Eur Physiopath Resp* 1980;16:791-842.
  48. SAMET JM, TAGER IB, SPEIZER FE : The relationship between respiratory illness in childhood and chronic obstruction in adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:508-23.
  49. MOK JYQ, SIMPSON H : Symptoms, atopy and bronchial reactivity after lower respiratory infection in infancy. *Arch Dis Child* 1984;59:299-305.
  50. KRANTZ I, BJURE J, CLAESSESON I, ERIKSSON B, SIXT R, TROLLFORS B : Respiratory sequelae and lung function after whooping cough in children. *Arch Dis Child* 1990;65:569-73.
  51. SHAHEEN SO, BARKER DJP, SHIELL AW, CROCKER FJ, WIELD GA, HOLGATE ST : The relationship between pneumonia in early life and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616-9.
  52. MARTINEZ FD, MORGAN WJ, WRIGHT AL, HOLBERG CJ, TAUSSIG LM : Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in children. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
  53. MARTINEZ FD, MORGAN WJ, WRIGHT AL, HOLBERG C, TAUSSIG LM, The Group Health Medical Associates : Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:312-6.
  54. KELLY YJ, BRABIN GJ, MILLIGAN P, HEAF DP, REID J, PEARSON MG : Maternal asthma, premature birth, and the risk of respiratory morbidity in schoolchildren in Meyerside. *Thorax* 1995;50:525-30.
  55. ORIE NG, SLUITER HJ, DE VRIES K, TAMMELING GH, WITKOP J : The host factor in bronchitis. In : Orie NG, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis*. Assen: Royal Vangorcum, 1961:43-59.
  56. FAUROUX B, JUST J, DIAKITE B, PASCUAL L, GRIMFELD A, NEUKIRCH F : Longitudinal study of the relationship between air pollution and asthma attacks and symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A281.
  57. PRIDE NB, BURROWS B : Development of impaired lung function : Natural history and risk factors. In : Calverley P, Pride N, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London : Chapman & Hall, 1995:69-92.
  58. SNIDER GL, FALING LJ, MENNARD SI : Chronic bronchitis and emphysema. In : Murrey JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994:1331-97.
  59. SIFERS RN, FINEGOLG MJ, WOO SLC : Alpha-1-antitrypsin: Accumulation of degradation of mutant variants within the hepatic endoplasmic reticulum. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1989;1:341-5.
  60. BRAND PLP, QUANJER PH, POSTMA DS : Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992;47:429-36.
  61. MITCHELL DM, GILDEH P, DIMOND AH, COLLINS JV : Value of serial peak expiratory flow measurements in assessing treatment response in chronic airflow limitation. *Thorax* 1986;41:606-10.
  62. EARLY LUNG CANCER DETECTION : Summary and conclusions. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:565-70.
  63. TOCKMAN MS, ANTHONISEN NR, WRIGHT EC, DONITHAN MG : IPPB Trial Group, Johns Hopkins Lung Project: Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:512-8.
  64. SIAFAKAS NM, VERMEIRE P, PRIDE NB *et al.* : Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
  65. CANADIAN THORACIC SOCIETY WORKSHOP GROUP : Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1992;147:420-8.
  66. AMERICAN THORACIC SOCIETY : Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1995;152:S77-S120.
  67. ANDEM : EFR (Indications des EFR) : Place des EFR et des gaz du sang dans la surveillance de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives. Recommandations et références médicales. Vol. 2. Paris: ANDEM, 1995:79.
  68. ANTHONISEN NR : Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;133:S95-S99.

69. COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DU CHARBON ET DE L'ACIER, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY : Explorations fonctionnelles respiratoires, recommandations européennes. *Rev Mal Respir* 1994;11:1-100.
70. RÉFAUT C, RACINEUX JL, SERGYSELS R : L'exploration fonctionnelle respiratoire en pratique pneumologique. *Rev Mal Respir* 1986;3:321-466.
71. BEDELL GN, MARSCHALL R, DUBOIS AB, COMROE JHJ : Plethysmographic determination of the volume of gas trapped in the lungs. *J Clin Invest* 1956;35:664-70.
72. BUTLER J, CARO CG, ALCALA R, DUBOIS AB : Physiological factors affecting airway resistance in normal subjects and in patients with obstructive respiratory disease. *J Clin Invest* 1960;39:584-91.
73. TIERNEY DF, NADEL JA : Concurrent measurements of functional residual capacity by three methods. *J Appl Physiol* 1962;17:871-3.
74. MCLEAN A, WARREN PM, GILLOOLY M : Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992;47:144-9.
75. DUBOIS P, MACHIELS J, SMEETS F : CO transfer capacity as a determining factor of survival for severe hypoxaemic COPD patients under long term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1990;3:1042-7.
76. ANDEM : Oxygénothérapie au long cours chez les insuffisants respiratoires chroniques. Recommandations et références médicales. Paris: ANDEM, 1996.
77. EMERMAN CL, CONNORS AF, LUKENS TW, EFFRON D, MAY ME : Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:523-7.
78. ESCOURROU PJJ, DELAPERCHE MF, VISSEAU A : Reliability of pulse oximetry during exercise in pulmonary patients. *Chest* 1990;97:635-8.
79. ELBORN JS, FINCH MB, STANFORD CF : Non-arterial assessment of blood gas status in patients with chronic pulmonary disease. *Ulster Med J* 1991;60:164-7.
80. HANNHART B, MICHALSKI H, DELORME N, CHAPPARO G, POLU JM : Reliability of six pulse oximeters in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99:842-6.
81. ROBERTS CM, BUGLER JR, MELCHOR R, HETZEL MR, SPIRO SG : Value of pulse oximetry in screening for long-term oxygen therapy requirement. *Eur Respir J* 1993;6:559-62.
82. SMITH JR, LANE DJ : Smoker's polycythemia. *N Engl J Med* 1978;298:6-10.
83. CALVERLEY PMA, LEGGETT RJE, McELDERRY L, FLENLEY DC : Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:507-10.
84. STRADLING JR, LANE DJ : Development of secondary polycythemia in chronic airways obstruction. *Thorax* 1981;36:321-5.
85. HARRISON BDW, DAVIS J, MADGWICK RG, EVANS M : The effects of a therapeutic decrease in packed red cell volume on the response to exercise of patients with polycythemia secondary to lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1973;45:833-47.
86. CHETTY KG, BROWN SE, LIGHT RW : Improved exercise tolerance of the polycythemic lung patient following phlebotomy. *Am J Med* 1983;74:579-85.
87. CALVERLEY PMA, HOWASTON R, FLENLEY DS, LEWIS D : Clinicopathological correlations in cor pulmonale. *Thorax* 1992;47:494-8.
88. LEHTONEN J, SUTINEN S, IKAHEIMO P : Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy. *Chest* 1988;93:839-42.
89. DANCHIN N, CORNETTE EA, HENRIQUEZ A : Two-dimensional echocardiographic assessment of the right ventricle in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992;229-33.
90. BROWN SE, FISHER CE, STAUSBURG DN, LIGHT RW : Reproducibility of VO<sub>2</sub> max in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:435-8.
91. CLARK CJ : Setting up a pulmonary rehabilitation program. *Thorax* 1994;49:270-278.
92. EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY REHABILITATION AND CHRONIC CARE SCIENTIFIC GROUP : Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with recommendations for its use. *Eur Respir Rev* 1991;6:1-598.
93. MUNGALL IPF, HAINSWORTH R : Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1979;34:254-8.
94. BUTLAND RJA, GROSS ER, PANG J : Two, six and twelve minute walking tests in respiratory diseases. *Br Med J* 1982;284:1607-8.
95. GALLAGHER CG : Exercise and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1990;74:619-41.
96. JONES NL : Clinical exercise testing. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
97. DANTZKER DR, D'ALONZO GE : The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1135-9.
98. MINH VD, LEE HM, DOLAN GF : Hypoxemia during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:787-94.
99. PHILLIPSON EA, REMMERS JE : Indications and standards for cardio-pulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:559-68.
100. CALVERLEY PMA, BREZINOVA V, DOUGLAS NJ : The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:206-10.
101. FLEETHAM J, WEST P, MEZON B : Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
102. FLETCHER EC, DONNER CF, MIDGREN B : Survival in COPD patients with daytime PaO<sub>2</sub> > 60mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992;101:649-55.
103. GOLDSTEIN RS, RAMCHARAN V, BOWES G : Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984;310:425-9.
104. FLETCHER EC, LUCKETT RA, GOODNIGHT-WHITE S, MILLER CC, QIAN W, COSTARANGOS-GALARZA C : A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070-6.
105. MCKEON JL, MURREE-ALLEN K, SAUNDERS NA : Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1989;44:184-188.
106. DOUGLAS NJ, THOMAS S, JAN MA : Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.
107. WEBB WR : High-resolution computed tomography of obstructive lung disease. *Radiol Clin North America* 1994;32:745-57.

108. KLEIN JS, GAMSU G, WEBB WR *et al.* : High resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated lung diffusing capacity. *Radiology* 1992;182-7.
109. FIORE D, BIODETTI PR, SARTORI F : The role of computed tomography in the evaluation of bullous lung disease. *J Comp Assist Tomogr* 1982;6:105-8.
110. GAENSLER EA, JEDERLINIC PJ, FITZGERALD MX : Patient work-up for bullectomy. *J Thorac Imaging* 1986;1:75-93.
111. KLINGMAN RR, ANGELILLO VA, DEMEESTER TR : Cystic and bullous lung disease. *Ann Thorac Surg* 1991;52:576-80.
112. MUNRO NC, COOKE JC, CURRIE DC, STRICKLAND B, COLE PJ : Comparison of thin section computed tomography with bronchography for identifying bronchiectatic segments in patients with chronic sputum production. *Thorax* 1990;45:135-9.
113. JANSEN HM, SACHS APE, VAN ALPHEN L : Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2073-80.
114. COOPER JD, TRULOCK EP, TRIANTAFFILLOU AN *et al.* : Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-19.
115. ROCHESTER DF, BRAUN NMT : Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:42-7.
116. DONAHOE M, ROGERS RM, WILSON DO, PENNOCK BE : Oxygen consumption and the respiratory muscles in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:395-1.
117. DECRAMER M, LACQUET LM, FAGARD R, ROGIERS P : Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
118. LENTINO JR, LUCKS DA : Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infection. *J Clin Microbiol* 1987;25:758-62.
119. LODE H, SCHABERG T, RAFFENBERG M, MAUCH H : Diagnostic problems in lower respiratory tract infections. *J Antimi-crobiol Chemother* 1993;32:29-37.
120. MAYEWSKI RJ : Chronic obstructive lung disease. In : Panzer RJ, Black ER, Griner PF, eds. Diagnostic strategies for common medical problems USA: American College of Physicians, 1991:301-8.
121. COTTRELL JJ, OPENBRIER D, LAVE JR, PAUL C, GARLAND JL : Home oxygen therapy. A comparison of 2-vs 6-month patient reevaluation. *Chest* 1995;107:358-61.
122. BOOTH BM, KASIC JE, ZERNAN RA, YEAGER K, LEMKE SR : Compliance with medical practice guidelines: The case of home oxygen. *QRB* 1991:91-6.
123. LAW M, TANG JL : An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med* 1995;155:1933-41.
124. WEIR DC, ROBERTSON AS, GOVE RI, SHERWOOD BURGE P : Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1990;45:118-21.
125. RUTTENVAN MÖLKEN RPMH, VAN DOORSLAER EKA, JANSEN MCC, KERSTIENS HAM, RUTTEN FFH : Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:975-82.
126. DOMPELING E, VAN SCHAYCK CP, VAN GRUNVSEN PM *et al.* : Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4 year prospective study. *Ann Intern Med* 1993;118:770-8.
127. VAN SCHAYCK CP, DOMPELING E, RUTTEN M, FOLGERING H, VAN DEN BOOM G, VAN WEEL C : The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest* 1995;107:1199-205.
128. WEDZICHA JA : Inhaled corticosteroids in COPD: awaiting controlled trials. *Thorax* 1993;48:305-7.
129. WEIR DC, BURGE PS : Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate, 750 micrograms and 1500 micrograms twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993;48:309-16.
130. THOMPSON AB, MUELLER MB, HEIRES AJ, BOHLING TL, DAUGHTON D, YANCEY SW : Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. Improved pulmonary function and diminished airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:389-95.
131. WEIR DC, GOVE RI, ROBERTSON AS, BURGE PS : Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1990;45:112-7.
132. POSTMA DS, RENKEMA TEJ : Corticosteroid treatment. In : Calverley P, Pride N, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. London : Chapman & Hall Medical 1995:447-59.
133. RENKEMA TEJ, SLUITER HJ, KO'TER GH, POSTMA DS : A two-year prospective study on the effect of inhaled and inhaled plus oral corticosteroids in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:A504.
134. PAUWELS RA, LOFDAHL C, PRIDE NB, POSTMA DS, LAITINEN LA, OHLSSON SV : European respiratory society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): Hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992;5:1254-61.
135. QUANJER PH, TAMMELING GJ, COTES JE, PEDERSEN OF, PESLIN R, YERNAULT JC : Lung volume and forced ventilatory flows. 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;6:5-40.
136. CONNETT JE, KUSEK JW, BAILEY WC, O'HARA P, WU MF : Design of the Lung Health Study: randomized clinical trial of early intervention for chronic obstructive pulmonary disease. *Control Clin Trials* 1993;14:3S-19S.
137. DOLL R, HILL AB : Mortality in relation to smoking: ten year's observations of British doctors. *BMJ* 1964;1:1399-460.
138. KAHN AH : The Dorn study of smoking and mortality among US veterans: Report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:1.
139. HAMMOND EC : Smoking in relation to the death rate of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:127.
140. BURROWS B, EARLE RH : Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 2000 patients. *New Engl J Med* 1969;280:397.
141. MACKLEM PT, STAFF DIVISION OF UNITED STATES NATIONAL HEART LUNG INSTITUTE : Workshop on screening programme for early diagnosis of airway obstruction. *Am J Resp Dis* 1974;109:567.

142. FIELDING JE : Smoking: Health effects and control. *New Engl J Med* 1985;313:491.
143. HAMMOND EC, D H : Smoking and death rates. Report on forty four months of follow-up of 187,783 men. I Total mortality. *JAMA* 1958;166:1159.
144. PEDERSON LL : Cessation treatment for respiratory disease patients. Prevention of respiratory diseases. In : Hirsch A, Godberg M, Martin JP, Masse R, eds. Lung Biology in Health and Disease. Vol. 68: Marcel Dekker Inc, 1993.
145. HUGHES JR : Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:689-97.
146. RUSSELL MAH, WILSON C, TAYLOR C, BAKER CD : Effect of general practioner's advice against smoking. *Br Med J* 1979;2:231-5.
147. SLAMA K, HIRSCH A : L'aide non médicamenteuse au sevrage tabagique. *Rev Prat* 1993;43:1245-51.
148. LAM W, SACKS HS, SZE PC, CHALMERS TC : Meta-analysis of randomised trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987;2:27-30.
149. BLÖNDAL T : Controlled trial of nicotine polacrilex gum with supportive measures. *Arch Intern Med* 1989;149:1818-21.
150. TONNESEN P, FRYD V, HANSEN M *et al.* : Effect of nicotine chewing-gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988;318:15-6.
151. HUGHES JR : Dependence potential and abuse liability of nicotine replacement therapies. In : Pomerleau OF, Pomerleau CS, Fagerström KO, Henningfield JE, Hugues JR, eds. Nicotine replacement, 1988:261-77.
152. TRANSDERMAL NICOTINE STUDY GROUP : Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA* 1991;226:3133-8.
153. TONNESEN P, NORREGAARD J, SIMONSEN K, SÅWE U : A double-blind of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *N Engl J Med* 1991;325:311-5.
154. TONNESEN P, NORREGAARD J, SIMONSEN K, SÅWE U : Transdermal nicotine patch for smoking cessation. Reply (correspondance). *N Engl J Med* 1992:326-45.
155. SUTHERLAND G, STAPLETON JA, RUSSELL MAH *et al.* : Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992;340:324-9.
156. RUBEN FL : Prophylactic therapy of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 1988;3:72-80.
157. NICHOL KL, MARGOLIS KL, WUORENMA J, VON STERNBERG T : The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
158. PETERSON P, STEIN D, GUAY D *et al.* : Prospective study of lower respiratory tract infections in an extended-care nursing home program potential role of oral ciprofloxacin. *Am J Med* 1988;85:164-71.
159. FEDSON DS : Clinical practice and public policy for influenza and pneumococcal vaccination of the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992;8:183-99.
160. SHAPIRO E, BERG A, AUSTRIAN R *et al.* : The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
161. BERGEMANN R, BRANDT A, ZOELLNER U, DONNER CF : Preventive treatment of chronic bronchitis: a meta-analysis of clinical trials with bacterial extract (OM-85 BV) and a cost-effectiveness analysis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994;4:302-7.
162. CLANCY RL, CRIPPS AW : Specific protection against acute bronchitis associated with nontypeable Haemophilus influenzae. *The J Infect Dis* 1992;165:S194-S195.
163. ORCEL B, DELCLAUX B, BAUD M, DERENNE JP : Effet préventif d'un immunomodulateur l'OM-85 BV sur les exacerbations aiguës de bronchite chronique du sujet âgé. Résultats préliminaires à 6 mois chez 291 patients. *Rev Mal Respir* 1993;10:23-8.
164. CODE DU TRAVAIL : Dalloz, 370-1.
165. CHOUDAT D, GOULFIER C, ZAKIA T : Législation des maladies pulmonaires en France. *Enc Med Chir* (sous presse) 1996.
166. SEERSHOLM N, WENKER M, DIRKSEN A, VISHUM K, KONIETZKO N : Annual decline in FEV1 in patients with severe alpha 1 PI deficiency. Comparison of 161 untreated Danish and 235 German patients receiving augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care* 1995;151:A835.
167. WENCHER M, KONIETZKO N : Follow-up of 367 patients with alpha 1 PI deficiency receiving augmentation therapy. Results of a German multicenter study. *Am J Respir Crit Care* 1995;151:A533.
168. BONE R, FOR THE COMBIVENT INHALATION AEROSOL STUDY : Combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994;105:1411-9.
169. HUCHON G, BERNARD JP, BOURCEREAU J *et al.* : One year treatment with ipratropium bromide in symptomatic patients with chronic obstructive pulmonary disease, effects on clinical outcome (Soumis pour publication).
170. HAY JG, STONE P, CARTER J *et al.* : Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
171. ULRICK CS : Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
172. KARPEL JP, PESIN J, GREENBERG D, GENTRY E : A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulphate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990;98:835-9.
173. GROSS NJ, SKORODIN MS : Role of parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med* 1984;311:421-5.
174. BROWN IG, CHAN CS, KELLY CA, DENT AG, ZIMMERMAN PV : Assessment of the clinical usefulness of nebulised ipratropium bromide in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1984;39:272-6.
175. TASHKIN DP, ASHUTOSH K, BLEEKER ER *et al.* : Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease: 90-day multicenter study. *Am J Med* 1986;81:81-9.
176. EASTON PA, JADUE C, DHINGRA S, ANTHONISEN NR : A comparison of the bronchodilating effects of a beta2-adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986;315:735-9.
177. KARPEL JF : Bronchodilator responses to anticholinergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991;99:871-6.
178. MASSEN FPV, SMEETS JJ, SLEDSSENS TJH, WALD FDM, CORNELISSEN PJG, ON BEHALF OF A DUTCH STUDY GROUP : Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator, a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1506-13.

179. GUYATT GH, TOWNSEND M, PUGSLEY SO *et al.* : Bronchodilators in chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069-74.
180. JENNE JW : What role for theophylline therapy ? *Thorax* 1994;49:97-100.
181. ALBERT RK, MARTIN TR, LEWIS SW : Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-8.
182. CALLAHAN C, DITTUS RS, KATZ BP : Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;114:216-23.
183. WEIR DC, GOVE RI, ROBERTSON AS, SHERWOOD BURGE P : Response to corticosteroids in chronic airflow obstruction: relationship to emphysema and airways collapse. *Eur Respir J* 1991;4:1185-90.
184. JAMES AL, FINUCANE KE, RYAN G, MUSK AW : Bronchial responsiveness, lung mechanics, gas transfer, and corticosteroid response in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988;43:916-22.
185. HUDSON LD, MONTI CM : Rationale use of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1990;74:661-90.
186. YERNAULT JC : Corticoïdes et bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir* 1993;10:101-3.
187. SHIM CS, WILLIAM MH JR : Aerosol beclomethasone in patients with steroid responsive chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985;78:655-8.
188. OVERBEEK ME, HILVERING C, BOGAARD JM, BIRKENHSGER JC, NEUJENS HJ : A comparison of the efficacy of high dose and normal dose budesonide in prednisone dependent patient with chronic obstructive lung disease. *Eur J Respir Dis* 1986;69:581-4.
189. ROBERTSON AS, GOVE RI, WIELAND GA, BURGE PS : A double-blind comparison of oral prednisolone 40 mg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 1500 mcg/day in patient with adult onset chronic obstructive airways disease. *Eur J Respir Dis* 1986;69:655-9.
190. DOMPELING E, VAN SHAYCK CP, MOLEMA J, FOLGERING H, VAN GRUNSVEN PM, VAN WEEL C : Inhaled beclomethasone improves the course of asthma an COPD. *Eur Respir J* 1992;5:945-52.
191. YERNAULT JC : Inhaled corticosteroids in COPD: The EURO-SCOP study in perspective. *Eur Respir J* 1992;5:1169-70.
192. POLU JM, CHABOT F WB : Mucomodificateurs bronchiques, antioxydants et antiprotéases. *Rev Mal Respir* 1993;10:87-100.
193. TASK GROUP ON MUCOACTIVE DRUGS : Recommendations for guidelines on clinical trials of mucoactive drugs in chronic obstructive bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994;106:1532-7.
194. FERGUSON GT, CHERNIACK RM : Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993;328:1017-32.
195. MULTICENTER STUDY GROUP : Long term oral acetylcysteine in chronic bronchitis, a double-blind controlled study. *Eur Respir J Dis* 1980;93-108.
196. PETTY TL : The National Mucolytic Study: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
197. VOISIN C, HOWARD P, ANSQUER JC : Bismésilate d'Almitrine: étude à long terme contrôlée à double insu contre placebo dans le traitement des BPCO-Vectarion International Multicentre Study (VIMS) *Group Bull Eur Physiopathol Resp* 1987;23:169s-82s.
198. WATANABE S, KANNER RE, CUTILLO AG *et al.* : Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1262-73.
199. BARDSLEY PA, HOWARD P, TANG O *et al.* : Traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive hypoxémiante par administration séquentielle de bismésilate d'almitrine à faible dose. *Eur Respir J* 1992;5:1054-61.
200. WEITZENBLUM E, SCHRIJEN F, APPRILL M, PREFAUT C, YERNAULT JC : One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients. *Eur Respir J* 1991;4:1215-22.
201. BERRY RB, DESA MM, BRANUM JP, LIGHT RW : Effect of theophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:245-50.
202. TOUATY E, VIAU F, PARIENTE R : Essai thérapeutique de l'almitrine en perfusion dans les poussées aiguës des insuffisances respiratoires. *Rev Fr Mal Resp* 1980;8:621-5.
203. BROCHARD L, MANCEBO J, WYSOCKI M *et al.* : Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
204. FENCL V : Diuretics in the treatment of COPD. *In* : Cherniach NS, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1991:476-81.
205. GREEN LH, SMITH TW : The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1977;87:459-65.
206. MICHAEL JR : Pulmonary vasodilators in the treatment of bronchitis and emphysema. *In* : Cherniach NS, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1991:476-81.
207. DUDLEY D, GLASER E, JORGENSEN B, LOGAN D : Psychosocial concomitants to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease; Part 1: Psychosocial and psychological considerations; Part 2: Psychosocial treatment; Part 3: Dealing with psychiatric disease (as distinguishing from psychosocial or psychophysiological problems). *Chest* 1980;77:413-420;544-551;677-84.
208. LIGHT R, MERILL E, DESPARS J, GORDON G, MUTALIPASSI L : Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD: relationship to functional capacity. *Chest* 1985;87:35-8.
209. HUDSON LD, TYLER ML, PETTY TL : Hospitalisation needs during an outpatient rehabilitation program for severe chronic airway obstruction. *Chest* 1976;70:606-10.
210. TOUGAARD L, KRONE T, SORKNAES A *et al.* : Economic benefits of teaching patients with chronic obstructive pulmonary disease about their illness. *Lancet* 1992;339:1517-20.
211. MALL RW, MEDEIROS M : Objective evaluation of results of a pulmonary rehabilitation program in a community hospital. *Chest* 1989;94:1156-60.
212. WIJCKSTRA PJ, VAN ALTERNA R, KRAAN J, OTTEN V, POSTMA DS, KO'TER GH : Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7:269-73.
213. GOLDSTEIN RS, GORT EH, STUBBING D, AVENDANO MA, GUYATT GH : Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344:1394-7.

214. REARDON J, AWAD E, NORMANDIN E, VALE F, CLARK B, ZUWALLACK RL : The effect of comprehensive outpatient pulmonary rehabilitation on dyspnea. *Chest* 1994;105:1046-52.
215. NIEDERMAN MS, HENDERSON CLEMENTE P, FEIN AM *et al.* : Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program. Improvements are dependant of lung function. *Chest* 1991;99:798-804.
216. RIES AL, KAPLAN RM, LIMBERG TM, PREWITT LM : Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Inter Med* 1995;122:823-32.
217. STRIJBOS JH, SLUITER HJ, POSTMA DS, GIMENO K, KOETER GH : Objective and subjective performance indicators in COPD. *Eur Respir J* 1989;2:666-89.
218. SASSI-DAMBRON DE, EAKIN EG, RIES AL, KAPLAN RM : Treatment of dyspnea in COPD. A controlled clinical trial of dyspnea management strategies. *Chest* 1995;107:724-9.
219. BELMAN MJ, BROOKS LR, ROSS DJ, MOSHE NIFAR Z : Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:724-9.
220. GREEN HJ, JONES LL, HOUSTON ME, BALL-BURNETT ME, FERRANCE B : Muscle energetic during prolonged cycling after exercise hypervolemia. *J Appl Physiol* 1989;66:622-31.
221. CASABURI R, STORER TW, WASSERMAN K : Mediation reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *J Appl Physiol* 1987;63:1533-8.
222. VALLET G, AHMADI S, SERRES I *et al.* : Comparison of two training programs in CAL patients: standardized versus individualized method. *Eur Respir J* (in press).
223. COCKCROFT AE, SAUNDERS MT, BERRY G : Randomised controlled trial of rehabilitation in chronic respiratory disability. *Thorax* 1981;36:200-3.
224. CASABURI R, STORER TW, BEN-DOV I, WASSERMAN K : Effect of endurance training on possible determinants of VO<sub>2</sub> during heavy exercise. *J Appl Physiol* 1987;62:199-207.
225. VALE F, REARDON JZ, WALLACK RL : The long terme benefits of outpatient pulmonary rehabilitation on exercise endurance and quality of life.
226. COUSER JI, GUTHMANN R, HAMADEH MA, KANE CS : Pulmonary rehabilitation improve exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest* 1995;107:730-4.
227. ZU WALLACK RL, PATEL K, REARDON JZ, CLARK BA, NORMANDIN EA : Predictors in improvement in the 12-minute walking distance following a six-weeks out patient pulmonary rehabilitation program. *Chest* 1991;99:805-8.
228. LACASSE Y, WONG G, GUYATT GH, KING D, COOK DJ : Meta-analysis of respiratory rehabilitation. In : Lonut, ed. Chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 348, 1996:1115-9.
229. LAUQUE D, AUG F, PUCHELLE E *et al.* : Efficacité de la clearance muco-ciliaire de la toux chez le bronchitique. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1984;20:145-9.
230. PUCHELLE E, ZAHM JM, GIRARD F *et al.* : Mucociliary transport in vivo and in vitro. Relationships to sputum properties in chronic bronchitis. *Eur J Respir Dis* 1980;61:254-64.
231. RAVEZ P, RICHEL M, GODART G *et al.* : Effectiveness of coughing from high or low pulmonary volume. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:A59.
232. SUTTON PP, PARKER RA, WEBBER B *et al.* : Assessment of the forced expiration technique, postural drainage and directed coughing in chest physiotherapy. *Eur J Respir Dis* 1983;64:62-8.
233. HASANI A, PAVIA D, AGNEW JE, CLARKE SW : Regional mucus transport following unproductive cough and forced expiration technique in patients with airways obstruction. *Chest* 1994;105:1420-5.
234. AMBROSINO N, DELLA TORRE M, MONTAGNA T, FRACCHIA C, RAMPULLA C, ELTGO VS : Postural drainage as a form of chest physiotherapy in COPD patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;14:(Abstract) A325.
235. OLDENBURG FA, DOLOVITCH MB, MONTGOMERY JM, NEWHOUSE MT : Effects of postural drainage, exercise and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:739-45.
236. RAVEZ P, GODART G, TREFFEL E, ROBIENCE YJ : Effect of cough in lateral position on the removal of bronchial secretions. *Resp* 1984;46:S1:164.
237. CRAPET Y, RAVEZ P, GODART G, DELUARTE J, TREFFEL E, ROBIENCE YJ : Absence d'effet de la gravité sur l'efficacité de la toux, 3<sup>e</sup> Journées Européennes de Kinésithérapie Respiratoire et Cardio-Vasculaire, Paris 19-21 Oct, 1984.
238. POSTIAUX G, ALSTEENS G, LENS E, COULON V : Possibility of a preferential mucociliary clearance of the infralateral lung, with the total slow expiration glottis opened (ELTGO) carried out in lateral decubitus in order to clean the bronchial tree, 4th Meeting European Society of Respiratory and Cardio-Vascular Physiotherapy, Stresa 16-18 Oct, 1986.
239. CRAPET Y, RAVEZ P, AUGNIER P, ROBIENCE YJ : Drainage bronchique par pressions ébranlements. *Kiné Sci* 1985;238:45-7.
240. VAN DER SCHANS CP, PIERS DA, POSTMA DS : Effect of manual percussion on tracheobronchial clearance in patients with chronic air flow obstruction and excessive tracheobronchial secretions. *Thorax* 1986;41:448-52.
241. SUTTON PP, LOPEZ-VIDRIERO MT, PAVIA D *et al.* : Assessment of percussion, vibratory-shaking and breathing exercises in chest physiotherapy. *Eur Respir J Dis* 1985;66:147-52.
242. VAN HEGSTUM M, FESTEN J, BEURKENS C, HANKEL M, BEEKMAN F, CORSTENS F : Effect of positive expiratory pressure mask physiotherapy (PEP) versus forced expiration technique (FET/PD) on regional lung clearance in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4:651-4.
243. PHAM QT, PESLIN R, PUCHELLE E, SALMON D, CARAUX G, BENIS AM : Fonction respiratoire et état rhéologique des sécrétions recueillies pendant l'expectoration spontanée et dirigée. *Bull Physiopath Resp* 1973;9:293-311.
244. GIMENEZ M, PHAM QT, UFFHOLTZ M *et al.* : Etude prospective sur les effets à long terme de la rééducation respiratoire chez les bronchiteux chroniques, 6<sup>e</sup> Congresso International de Medicina Fisica, 2-6 Juillet, Barcelona, 1972. Vol. 2. Ministeria de trealejo, Insituto Nacional de Prevision.
245. HERZOG H, PERRUCHOU A : Physiothérapie et aérosols par pression positive intermittente dans la réhabilitation des malades chroniques obstructifs du poumon. *Poumon Cœur* 1977;23:79-86.
246. EMIRGIL C, SOBOL BJ, NORMAN J, MOSKOWITZ E, GOYAL P, WADHWANI B : A study of the long term effect of therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1969;47:367.
247. CHRISTENSEN HR, SIMONSEN K, LANGE P *et al.* : PEEP-masks in patients with severe obstructive pulmonary disease: a negative report. *Eur Respir J* 1990;3:267-72.

248. FRISCHKNECHT E, NEDERGAARD T, DAHL R : Long term treatment of chronic bronchitis with positive expiratory pressure, European Society of Respiratory and Cardio Vascular Physiotherapy, October, Sresa, 1986.
249. GIMENEZ M : La ventilation dirigée au cours des insuffisances respiratoires chroniques. Technique, physiopathologie et résultats au repos et au cours de l'exercice musculaire: Nancy, 1968:255.
250. BARACH AL, BECK GJ : The ventilatory effects of the head-down position in pulmonary emphysema. *Am J Med* 1954;16:55-60.
251. CELLI B : Exercise training in pulmonary rehabilitation. *Sem Resp Med* 1993;14:132-8.
252. MILLER WF : Physical therapeutic measure in the treatment of chronic bronchopulmonary disorders. Methods for breathing training. *Am J Med* 1958;24:929-40.
253. SHARP JT, DRUZ WA, MOISAN T, FOSTER J, MACHNACH W : Postural relief of dyspnea in severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1980;122:201-11.
254. DRUZ WS, SHARP JT : Electrical and mechanical activity of the diaphragm accompanying body position in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:275-80.
255. WILLEPUT R, SERGYSELS R : Stratégie respiratoire induite par la station penchée chez des sujets BPCO. *Rev Mal Respir* 1991;8:577-82.
256. GIMENEZ M, VITTOZ-POLU E : La ventilation dirigée dans le traitement des affections bronchopulmonaires chroniques: une technique nouvelle et ses résultats. *Poumon*. Vol. 6000. Paris, 1978.
257. SERGYSELS R, WILLEPUT R, LENDERS D, VACHAUDEZ JP, KNOOPS T, HENNEBERT A : La ventilation dirigée appliquée aux bronchopathies chroniques obstructives. Etude fonctionnelle. *Revue de Réadapt* 1973;15:228.
258. GRASSINO A, BELLEMARE F, LAPORTA D : Diaphragm fatigue and the strategy of breathing in COPD. *Chest* 1984;85:51-54.
259. SORLI J, GRASSINO A, LORANGE G, MILIC-EMILI J : Control of breathing in patients with COPD. *Clin Sci* 1978;54:436-9.
260. ATLAN G, BRILLE D, KRIEGER M : Données sur la mécanique ventilatoire pendant les exercices de rééducation respiratoire. Relation avec l'évolution des gaz du sang artériel. *Cah Rééadapt* 1968;3:121.
261. BRILLE D, AIDAN D, HATZELD R *et al.* : Effet des exercices respiratoires sur les gaz du sang artériel chez les insuffisants respiratoires chroniques. *J Fr Méd Chir Thorac* 1964;18:425-42.
262. LOCKART A, GIMENEZ M, SCHRIJEN F, VITTOZ E : Etude physiopathologique de la kinésithérapie respiratoire dans les bronchopneumopathies chroniques. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1966;10:250-2.
263. MOTLEY HL : The effects of slow deep breathing on the blood gas exchange in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:484-92.
264. PAUL G, ELDRIDGE F, MITCHELL J, FIENE T : Some effects of slowing respiration rate in chronic emphysema and bronchitis. *J Appl Physiol* 1966;21:877-82.
265. SAINTE-CROIX A, WILEPUT R, LENDERS D, VACHAUDEZ JP, SCHANDEVYL W, SERGYSELS R : Implications fonctionnelles du choix du niveau ventilatoire au cours de la ventilation dirigée imposée à des patients atteints de bronchopathie chronique obstructive. *Acta Tuberc Pneumol Belg* 1978;69:113-27.
266. SERGYSELS R, WILLEPUT R, LENDERS D, VACHAUDEZ JP, SCHANDEVYL W, HENNEBERT A : Low frequency breathing at rest and during exercise in severe chronic obstructive bronchitis. *Thorax* 1979;34:536-9.
267. BARACH AL : Breathing exercises in pulmonary emphysema and allied chronic respiratory disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1955;36:379-90.
268. ASHUTOSH K, GILBERT B, AUCHINLOSS JH, PEPPI G : Asynchronous breathing movements in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1975;67:553-7.
269. GILMARTIN JJ, GIBSON GJ : Abnormalities of chest wall motion in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1981;39:264-71.
270. SACKNER MA, GONZALEZ H, RODRIGUEZ M, BELISTO A, GRENVIK S : Assessment of asynchronous and paradoxical motion between rib cage and abdomen in normal subjects and in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:588-93.
271. SHARP JT, GOLDBERG NB, DRUZ WS, FISHMAN H, DANON J : Thoracoabdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:47-56.
272. NINANE V, DE TROYER A : Fonction des muscles expiratoires dans l'insuffisance respiratoire chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 1995;12:435-40.
273. ERPICUM B, WILLEPUT R, SERGYSELS R : Does abdominal breathing below FRC give a mechanical support for inspiration ? *Clin Respir Physiol* 1984;20:117.
274. NINANE V, LACHMAN A, SANNA A, SERGYSELS R : Effect of abdominal muscle contraction on the force-generating ability of the diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A703.
275. NINANE V, YERNAULT JC, DE TROYER A : Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Role of expiratory muscles. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1037-42.
276. SACKNER MA, GONZALEZ H, JENOURI G, RODRIGUEZ M : Effects of abdominal and thoracic breathing on breathing pattern components in normal subjects and in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:584-7.
277. WILLEPUT R, VACHAUDEZ JP, LENDERS D, KNOOPS T, SERGYSELS R : Thoraco-abdominal motion during chest physiotherapy in patients affected by chronic obstructive lung disease. *Respiration* 1983;44:204-14.
278. GOSELINCK AM, ROBERT C, WAGENAAR C, RIJSWIJK H, SARGEANT AJ, DECRAMER M : Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1136-42.
279. BARACH AL : Physiological advantages of grunting, groaning, and pursed-lips breathing: adaptative symptoms related to the development of continuous positive pressure breathing. *Bull NY Acad Med* 1973;49:666-73.
280. INGRAM RH, SCHILDER DP : Effect of pursed lips expiration on the pulmonary pressure-flow relationship in obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:381-8.
281. MUELLER R, PETTY TL, FILLEY GF : Ventilation and arterial blood gas changes induced by pursed lips breathing. *J Appl Physiol* 1970;28:784-9.
282. THOMAN RL, STOKER GL, ROSS JC : The efficacy of pursed-lips breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1965;93:100-6.
283. TIEP BL, BURNS M, KAO D, MADISON R, HERRERA J : Pursed-lips breathing training using ear oximetry. *Chest* 1986;90:218-21.

284. VANDEVENNE A, WEITZENBLUM E, MOYSES B, RASAHOLINJANAHARY J : Regional lung function changes during abdominal breathing at low frequency and large tidal volume. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16:171-84.
285. MILLER WA : A physiological evaluation of the effects of diaphragmatic breathing training in patients with chronic pulmonary emphysema. *Am J Med* 1954;17:471-7.
286. CUTILLO A, OMBONI E, DELGROSSI S : Effects of respiratory frequency on distribution of inspired gas in normal subjects and in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1972;105;5:756-67.
287. SERGYSSELS R, LACHMAN A, SANNA A, THYS P : Breathing retraining. *Eur Respir Rev* 1991;1;6:496-502.
288. BRACH BB, CHAO RP, SGROI VL, MINH VD, ASHBURN WL, MOSER KM : 133 Xenon washout patterns during diaphragmatic breathing. Studies in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1977;71:735-9.
289. SMITH K, COOK D, GUYATT GH, MADHAVAN J, OXMAN AD : Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:533-9.
290. FALING J : Pulmonary rehabilitation: Physical modalities. Clin in *Chest Med* 1986;7:599-618.
291. GOSSELINK R, DECRAMER M : Inspiratory muscle training: where are we ? *Eur Respir J* 1994;7:2103-5.
292. WEINER P, AZGAD Y, GANAM R : Inspiratory muscle training combined with general exercise reconditioning in patients with COPD. *Chest* 1992;102:1351-6.
293. WANKE T, FORMANEK D, LAHRMANN H *et al.* : Effects of combined inspiratory muscle and cycle ergometer training on exercise performance in patients with COPD. *Eur Respir J* 1994;7:2205-11.
294. DEKHUIJZEN R, FOLGERING M, VAN HERWAARDEN C : Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 1991;99:128-33.
295. GOLDSTEIN R : Ventilatory muscle training. *Thorax* 1993;48:1025-33.
296. RAMPULLA C, AMBROSINO N : Inspiratory muscle training and rest in COPD patients. *Eur Respir Rev* 1991;1:490-7.
297. LISBOA C, MUNOZ V, BEROIZA T, LEIVA A, CRUZ E : Inspiratory muscle training in chronic airflow limitation: comparison of two different training loads with a threshold device. *Eur Respir J* 1994;7:1266-74.
298. PREUSSER B, WINNINGHAM M, CLANTON T : High-vs-low intensity inspiratory muscle interval training in patients with COPD. *Chest* 1994;106:110-7.
299. MARTINEZ F, COUSER J, CELLI B : Respiratory response to arm elevation in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:476-80.
300. DOLMAGE T, MAESTROL L, AVENDANO M, GOLDSTEIN R : The ventilatory response to arm elevation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;104:1097-100.
301. TANGRI S : The breathing pattern in chronic obstructive lung disease during the performance of some common daily activities. *Chest* 1973;63:126-7.
302. RIES A, ELLIS B, HAWKINS R : Upper extremity exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988;93:688-92.
303. LAKE F, HENDERSON K, BRIFFA T, OPPENSHAW J, MUSK W : Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1990;97:1077-82.
304. EPSTEIN S, BRESLIN F, ROA J, CELLI B : Impact of unsupported arm training (AT) and ventilatory muscle training (VMT) on the metabolic and ventilatory consequences of unsupported arm elevation (UAE) and exercise(UAex) in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991;81A:143.
305. RIES A : Position paper of the American Association of Cardio-Vascular and Pulmonary Rehabilitation. Scientific basis of pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1990;10:418-41.
306. FITTING JW, SPIRO SG : Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1991;1:511-9.
307. LAABAN JP : Nutrition et bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Pneumol Clin* 1991;47:235-50.
308. MUERS MF, GREEN JH : Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993;6:729-34.
309. WILSON DO, ROGERS RM, WRIGHT EC, ANTHONISEN NR : Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The national institutes of health intermittent positive-pressure breathing trial. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1435-8.
310. CHAILLEUX E, BINET F, SADOUL P : Facteurs pronostiques de la survie des insuffisants respiratoires obstructifs traités par oxygénothérapie à long terme. *Rev Mal Respir* 1992;9:603-11.
311. LAABAN JP, KOUCHAKJI B, DORE MF, ORVOEN-FRIJA E, DAVID P, ROCHEMAURE J : Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993;103:1362-8.
312. SCHOLS AMWJ, WOUTERS EFM, SOETERS PB, WESTERTERP KR : Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991;53:421-24.
313. BOULIER A, FRICKER J, THOMASSET AL, APFELBAUM A : Fat-free mass estimation by the two-electrode impedance method. *Am J Clin Nutr* 1990;52:581-5.
314. WILSON DO, ROGERS RM, SANDERS MH *et al.* : Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:672-7.
315. LEWIS MI, BELMAN MJ, DORR-UYEMURA L : Nutritional supplementation in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1062-8.
316. KNOWLES JB, FAIRBARN MS, WIGGS BJ *et al.* : Dietary supplementation and respiratory muscle performance in patients with COPD. *Chest* 1988;93:977-83.
317. EFTHIMIOU JG, FLEMMING J, GOMES C *et al.* : The effect of supplementary oral in poorly nourished patients with chronic pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1075-82.
318. OTTE KE, AHLBURG P, D'AMORE F *et al.* : Nutritional repletion in malnourished patients with emphysema. *JPEN* 1989;13:152-6.
319. FUENZALIDA CE, PETTY TL, JONES ML *et al.* : The immune response to short-term nutritional intervention in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;142.
320. ROGERS RM, DONAHOE M, COSTANTINO J : Physiologic effects of oral supplemental feedings in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1511-7.
321. SRIDHAR MK, GALLOWAY A, LEAN MEJ *et al.* : An out-patient nutritional supplementation programme in COPD. *Eur Respir J* 1994;7:720-4.

322. NOCTURNAL OXYGEN THERAPY TRIAL GROUP : Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
323. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY : Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
324. Summary of the second conference on long term oxygen therapy held in Denver, Colorado december 11-12 1987. Further recommendations for prescribing supplying long-term oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:745-7.
325. CONSEIL D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ DU QUÉBEC : L'oxygénothérapie à long terme à domicile pour les malades atteints d'insuffisance respiratoire chronique. In : CETS, ed. Vol. 40. Montréal, 1990:40.
326. EUROPEAN SOCIETY OF PNEUMOLOGY : Recommendations for long term oxygen therapy (LTOT). This statement was developed and modified in a meeting of the task group held on 7th september 1988 in Budapest, (VII Congress of Societas Europaea Pneumologica). *Eur Respir J* 1989;2:160-4.
327. LEVI-VALENSI P, WEITZENBLUM E, PEDINIELLI JL, RACINEUX JL, DUWOOS H : Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:547-51.
328. New problems in supply reimbursement and certification of medical necessity for long-term oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:721-4.
329. LEVI-VALENSI P, WEITZENBLUM E, RIDA Z *et al.* : Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992;5:301-7.
330. OSWALD-MAMMOSSER M, WEITZENBLUM E, QUOIX E *et al.* : Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1995;107:1193-8.
331. PETTYTL, O'DONOHUEWJ : Further recommendations for prescribing, reimbursement, technology development, and research in long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:875-7.
332. UNION DES CAISSES NATIONALES DE SÉCURITÉ SOCIALE : Tarif interministériel des prestations sanitaires. Paris 1992;18:18.
333. VERGERET J, BRAMBILLA C, MOUNIER L : Portable oxygen therapy use and benefit in hypoxaemic COPD patients on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1989;2:20-5.
334. BARJHOUX C, PEPIN JL, DESCHAUX-BLANC C *et al.* : Oxygénothérapie au long cours à domicile. Respect de la prescription médicale et observance d'une durée quotidienne d'au moins 15 heures. *Rev Mal Respir* 1994;11:37-45.
335. BOWER JS, BROOK CJ, ZIMMER K, DAVIS D : Performance of a demand oxygen saver system during rest, exercise, and sleep in hypoxemic patients. *Chest* 1988;94:77-80.
336. SOFFER M, TASHKIN DP, SHAPIRO BJ, LITTNER M, HARVEY E, FARR S : Conservation of oxygen supply using a reservoir nasal cannula in hypoxemic patients at rest and during exercise. *Chest* 1985;88:663-8.
337. SEGARD B, MUIR JF, BEDICAM JM, DEFOUILLOY C, SAUTEGEAU A : Qualité de l'oxygénothérapie délivrée avec les valves économiseuses d'oxygène. Une étude multicentrique. *Rev Mal Respir* 1992;9:197-204.
338. RESTRICK LJ, PAUL EA, BRAID GM, CULLINAN P, MOOR-GILLON J, WEDZICHA JA : Assessment and follow up of patients prescribed long term oxygen treatment. *Thorax* 1993;48:708-13.
339. PIERSON DJ : Pulse oximetry versus arterial blood gas specimens in long-term oxygen therapy. *Lung* 1990;(Suppl):782-8.
340. CLARK JS, VOTTERI B, ARIAGNO L *et al.* : Noninvasive assessment of blood gases. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:220-32.
341. MUIR JF, GIRAULT C, CARDINAUD JP, POLU JM, THE FRENCH COOPERATIVE STUDY GROUP : Survival and long-term follow-up of tracheostomized patients with COPD treated by home mechanical ventilation. *Chest* 1994;106:201-9.
342. CHAILLEUX E, FAUROUX B, BINET F, DAUTZENBERG B, POLU JM : Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest* 1996;109:741-9.
343. WIENER-KRONISH JP, MATTHAY MA : Preoperative evaluation. In : Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia PA 19106: WB Saunders Company, 1988:683-98.
344. SHIELDS TW : Surgical therapy for carcinoma of the lung. *Clin Chest Med* 1993;14:121-47.
345. GILBRETH EM, WEISMAN IM : Role of exercise stress testing in preoperative evaluation of patients for lung resection. *Clin Chest Med* 1995;15:389-403.
346. GRENIER PH : Imagerie thoracique de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine Sciences 1988:567.
347. EVEN P, SORS H, SAFRAN D, REYNAUD P, VENET A, DEBESSE B : Hémodynamique des bulles d'emphysème. Un nouveau syndrome: La tamponnade cardiaque emphysemateuse. *Rev Mal Respir* 1980;8:117-20.
348. LE PIMPEC-BARTHES F : Traitement des séquestres aériens géants compressifs dans l'emphysème pulmonaire diffus chez les patients insuffisants respiratoires sévères. A propos de 34 observations d'adultes. Vol. N° 1111. Paris: Pitié-Salpêtrière, 1992.
349. ROESLIN N, CHAKFE N, WITZ JP : Evolution à long terme des emphysèmes bulleux opérés. *Rev Mal Respir* 1990;7:153-8.
350. MARTIGNE C, DUMAS SP, PINOCHÉ C, PANCONI B, COURAUD L : Chirurgie des emphysèmes bulleux: indications et résultats après 37 interventions. *Bordeaux Med* 1980;13:1513-6.
351. GUNSTENSEN J, McCORMACK RJM : The surgical management of bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;65:920-5.
352. BRANTIGAN OC, MUELLER E, KRESS MB : A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:194-202.
353. ROUE C, SLEIMAN CH, MAL H *et al.* : Results of surgery for diffuse emphysema. *Eur Respir J* 1995;8:456.
354. HOSENPUD JD, NOVICK RJ, BREEN TJ, KECK B, DAILY P : The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation Twelfth official report: 1995. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:805-15.
355. MAL H, ANDREASSIAN B, PAMELA F, DUCHATELLE JP, RONDEAU E, DUBOIS F : Unilateral lung transplantation in end-stage emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:797-802.
356. BISSON A, BONNETTE P : A New technique for double lung transplantation: «bilateral single» lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:40-6.
357. BONNETTE P : Complications endobronchiques dans les transplantations pulmonaires et cardiopulmonaires. *Rev Mal Respir* 1996;13:S49-S56.
358. BONNETTE P, BISSON A : Transplantation pulmonaire pour emphysème. Enquête de la société de chirurgie thoracique et cardiovasculaire. *Ann Chir Thor Cardiovasc* 1996;50.

359. COOPER JD, PATTERSON GA, TRULOCK EP : Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:460-71.
360. HOWARD D, IADEMARCO E, TRULOCK E : The role of cardiopulmonary exercise testing in lung and heart-lung transplantation. *Clin Chest Med* 1994;15:405-20.
361. ANTHONISEN NR, WRIGHT EC, HODGKIN JE : Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
362. MESTITZ H, COPLAND JM, McDONALD CF: Comparison of outpatient nebulized vs. metered dose inhaler terbutaline in chronic airflow obstruction. *Chest* 1989;96:1237-40.
363. ZIMENT I : Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990;11:461-86.
364. VESTBO J, KNUDSEN KM, RASMUSSEN FV : The value of mucus hypersecretion as a predictor of mortality and hospitalization: an 11 year register-based follow-up study of a random population sample of 876 men. *Respir Med* 1988;83:207-11.
365. ROSSMAN CM, WALDES R, SAMPSON D, NEWHOUSE MT : Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir* 1982;126:131-5.
366. STILLER K, GEAKE T, TAYLOR J, GRANT R, HALL B : Acute lobar atelectasis: a comparison of two chest physiotherapy regimens. *Chest* 1990;98:1336-40.
367. MURATA GH, GORBY MS, CHISK TW, HALPERIN AK : Use of emergency medical services by patients with decompensated obstructive lung disease. *Am Emerg Med* 1989;18:501-6.
368. NISAR M, EARIS JE, PEARSON MG *et al.* : Acute bronchodilator trials in chronic pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:555-9.
369. SCHUH S, JOHNSON DW, CALLAHAN S *et al.* : Efficacy of frequent nebulized ipratropium added to frequent high-dose albuterol in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995;126:639-45.
370. MCKAY SE, HOWIE CA, THOMPSON AH *et al.* : Theophylline and salbutamol in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
371. THOMAS P, PUGSLEY JA, STEWART JH : Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;101:160-5.
372. MURPHY TF, SETHI S : Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1992;146:1067-83.
373. CARRE P : Faut-il s'abstenir d'une antibiothérapie dans les infections bronchiques aiguës ? *Med Mal Infect* 1992;N° spécial 22:153-9.
374. SAINT S, BENT S, VITTINGHOFF E, GRADY D : Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations A meta-analysis. *JAMA* 1995;12:957-60.
375. MEDICAL RESEARCH COUNCIL : Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. *Lancet* 1965;i:775-9.
376. TECULESCU D : Définitions claires des bronchopneumopathies chroniques: un impératif pour la pratique pneumologique, l'enseignement et la recherche. *Rev Pneumol Clin* 1990;46:194-9.
377. MACFARLANE J, COLVILLE A, GUION A, MACFARLANE R, ROSE D : Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
378. BLASI F, LEGNANI D, LOMBARDO V *et al.* : Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;6:19-22.
379. XIIEME CONFÉRENCE DE CONSENSUS EN RÉANIMATION ET MÉDECINE D'URGENCE : L'assistance ventilatoire au cours des décompensations respiratoires chroniques de l'adulte. *Réa Urg* 1995;4:61-156.
380. STAIKOWSKY F, LEBRICON T, GUIDET B *et al.* : Nutrition entérale chez le bronchopathe chronique obstructif soumis à une ventilation artificielle. Influence d'une alimentation conventionnelle sur les paramètres anthropométriques et biochimiques. *Press Med* 1993;22:1261-6.
381. LAABAN JP : Nutrition artificielle chez l'insuffisant respiratoire chronique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1995;14:112-20.
382. LAABAN JP, ORABY S, DORÉ MF *et al.* : Interest of a lipid enriched enteral nutrition in COPD patients with acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A522.
383. DELAFOSSE B, BOUFFARD Y, VIALE JP *et al.* : Respiratory changes induced by parenteral nutrition in post-operative patients undergoing inspiratory pressure support ventilation. *Anesthesiology* 1987;66:393-6.
384. TALPERS SS, ROMBERGER DJ, BUNCE SB, PINGLETON SK : Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 1992;102:551-5.
385. AL-SAADY NM, BLACKMORE CM, E.D : B : High fat, low carbohydrate, enteral feeding lower PaCO<sub>2</sub> and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989;15:290-5.
386. LAABAN JP, ORVOEN-FRIJA E, DORE MF, KOUCHAKI B, PSYCHOYOS I, ROCHEMAURE J : Effets ventilatoires d'une solution d'acides aminés chez des insuffisants respiratoires chroniques obstructifs. *Nutr Clin Métabol* 1989;3:207-11.
387. PRÉFAUT CH, DONNER CF : Dyspnoea and exercise training in patients with heart and lung disease. *Eur Respir Rev* 1995;5:5-101.
388. VARRAY A, PRÉFAUT CH : Exercise training in patients with respiratory disease: procedures and results. *Eur Respir Rev* 1995;5:51-8.
389. PRÉFAUT C : Epreuve d'exercice musculaire. In : Godard P, Bousquet J, Michel FB, eds. *Maladies Respiratoires*. Paris: Masson Ed., 1993:50-6.
390. WASSEMAN K, WHIPP BJ, KOYAL SN, BEAVER WL : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-43.
391. WASSERMAN K, HANSEN JE, SUE DY, WHIPP BJ : Principles of exercise testing and interpretation: Lea & Febiger Edition, 1987.
392. QUANTIN X, BOILLEAU-JOLIMOY G, PRÉFAUT C : The relationship between dyspnea, gas exchange, lactate thresholds in patients with Chronic Obstructive Lung Disease. (Accepté sous réserve de modifications). *Eur Respir J*.
393. LACHMAN A, PRÉFAUT C : Guide de réalisation et d'interprétation des épreuves d'effort en pneumologie: Boehringer Ingelheim, 1994.
394. AHMAIDI SB, VARRAY AL, SAVY-PACAU AM, PRÉFAUT CH : Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatics during serious training. *Chest* 1993;103:1135-41.