

## Table des matières

### **Premiere partie: Revue de littérature**

<b>I-Introduction:</b>	<b>1</b>
<b>II-PROBLEMATIQUE :</b>	<b>3</b>
<b>III-LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE :</b>	<b>7</b>
<b>IV-ÉPIDEMIOLOGIE DE LA BPCO :</b>	<b>9</b>
<b>V-PATHOGENIE DE LA BPCO :</b>	<b>15</b>
V.1.1-les lésions des bronches proximales :	16
V.1.2-les lésions des bronches distales :	16
V.1.3- les lésions du parenchyme pulmonaires :	17
V.2.1-L'inflammation pulmonaire :	17
V.2.2-L'inflammation systémique dans la BPCO :	18
V.2.3-le stress oxydant :	19
V.2.4-l'immunité adaptative dans la BPCO :	19
<b>VI -LES RECOMMANDATIONS DANS LA BPCO :</b>	<b>23</b>
VI.2.1-les Recommandations GOLD 2001 :	24
VI.2.2-Les recommandations GOLD 2006 :	25
VI.2.3-Les recommandations GOLD 2011 :	25
VI.2.4-Les facteurs de risques intégrés dans les recommandations GOLD 2011 :	27
VI.2.5-Définition de différents groupes dans les recommandations GOLD 2011:	32
VI.2.6-Les limites des recommandations GOLD 2011 :	32
VI.2.7-Les recommandations GOLD 2017 :	36
<b>VII-LES COMORBIDITES DANS LA BPCO :</b>	<b>37</b>
<b>VIII-LES PHENOTYPES DANS LA BPCO :</b>	<b>44</b>
VIII.1-Le concept phénotype dans la BPCO :	44
<b>IX-LES EXACERBATIONS DE LA BPCO :</b>	<b>46</b>

IX.1-Définition des exacerbations :	46
IX.2-Physiopathologie des exacerbations :	48
IX-2-1-Inflammation systémiques et bronchique :	48
IX-2-2-Les facteurs mécanique :	49
IX.3-Les étiologies des exacerbations :	49
IX-3-1 : Les facteurs génétique :	50
IX-3-2 :L'adhésion au traitement :	50
IX.4-L'impact des exacerbations dans la BPCO :	50
IX-4-1 : Le déclin de la fonction pulmonaire :	50
IX-4-2-Impact sur la qualité de vie des patients :	51
IX-4-3-L'activité des patients :	51
IX-4-4-Les admissions hospitalières :	52
IX.5-La mortalité liée aux exacerbations :	52
IX.6-Les comorbidités cardiovasculaires et les exacerbations de la BPCO :	53
X-LES COMORBIDITES CARDIOVASCULAIRES :	54
X-1-1-L'inflammation systémique :	54
X-1-2-Le lien entre la sédentarité et le risque cardiovasculaires :	57
X-4-1-L'hypertension artérielle :	61
X-4-2-Les arythmies cardiaques et BPCO :	62
X-4-3-Les maladies coronariennes athérosclérosiques(MCAS) :	64
X-4-4-L'insuffisance cardiaque :	65
X-4-5-L'accident vasculaire cérébral :	65
X-4-6-Les thromboses veineuse profondes :	66
X-4-7-L'hypertrophie ventriculaire gauche :	66
X-4-8-Le cœur pulmonaire chronique :	67
X-4-9-Les cardiopathies ischémiques :	67
 Deuxieme partie: Etude Epidemiologique	
I-METHODOLOGIE :	68
1-Objectifs de l'étude :	68
2-Matériels et méthodes :	68
3- Le déroulement de l'étude :	75
4-le recueil de données :	78

5-Le plan d'analyse :	78
6-Analyse statistique	80
<b>II- RESULTATS DE L'ETUDE :</b>	<b>82</b>
1-Description de la population :	82
2-Description du groupe de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires:	101
3- Etude des paramètres cliniques et fonctionnelles chez les patients BPCO selon la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires :	107
4--Le profil des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires:	117
5--Facteurs explicatifs de survenue d'exacerbations chez les malades BPCO :	145
6- Estimation de la médiane du délai de survenue de la première	150
<b>III-COMMENAIRES ET DISCUSSIONS</b>	<b>156</b>
 Troisième partie: recommandations et perspectives:	
I-Recommandations:	179
II-PERSPECTIVES :	189
Conclusion :	190
Références bibliographiques :	192

## Table des illustrations

### Liste des tableaux:

<i>Tableau 1 : La prévalence des symptômes évocateurs de la BPCO selon le sexe dans.....</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 2 : Les recommandations GOLD 2001 de la BPCO.....</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 3 : la classification de la BPCO selon les recommandations GOLD 2006 .....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 4 : le score de la qualité de vie (COPD Assessment Test).....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 5: la distribution des malades selon la classification GOLD 2006 et GOLD 2011 .....</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 6 : La prévalence des différentes comorbidités chez les patients BPCO .....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 7 : Prévalence des comorbidités chez les BPCO dans la région du MENA[] .....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 8 : Index BODE (Celli 2004) : .....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 9 : la répartition des malades par année de 2007 à 2015 .....</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 10 : la répartition des malades en fonction de classes d'âge .....</i>	<i>83</i>
<i>Tableau 11 : la répartition en fonction du sexe.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 12: La répartition des malades en fonction des catégories socioprofessionnelles .....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 13 : Répartition des malades en fonction de la couverture sociale .....</i>	<i>85</i>
<i>Tableau 14 : la répartition en fonction du statut tabagique du malade.....</i>	<i>86</i>
<i>Tableau 15: La répartition des malades BPCO non fumeurs en fonction des catégories socioprofessionnelles .....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 16: la répartition des malades en fonction de la dose cumulée du tabagisme parmi les malades anciens et fumeurs actuels :.....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 17 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée .....</i>	<i>88</i>
<i>Tableau 18 : la répartition des malades en fonction de l'indice de masse corporelle.....</i>	<i>89</i>
<i>Tableau 19 : la répartition des malades en fonction du VEMS.....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 20: la répartition des malades en fonction du score CAT .....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 21 : la répartition des malades en fonction des résultats de tests de marche de 6 minutes .....</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 22 : la répartition des malades selon la classification GOLD 2006.....</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 23 : la répartition des malades selon le statut « exacerbation » .....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 24 : la répartition des malades selon le profil exacerbateur fréquent. ....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 25 : la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2011 .....</i>	<i>96</i>
<i>Tableau 26 : la répartition des malades en fonction de l'indice BODE.....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 27 : la fréquence des sujets BPCO avec ou sans comorbidités cardiovasculaires .....</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 28 : la répartition des différentes comorbidités cardiovasculaires. ....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 29 : La fréquence des malades BPCO avec une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires : .....</i>	<i>99</i>
<i>Tableau 30 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les classes d'âge .....</i>	<i>101</i>
<i>Tableau 31 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon la dose cumulée du tabagisme. ....</i>	<i>102</i>

Tableau 32 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon l'indice de masse corporelle.	102
Tableau 33 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires en fonction du score mMRC .....	103
Tableau 34: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon La classification du VEMS ( GOLD 2006) : .....	103
Tableau 35 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon le profil exacerbateur .....	104
Tableau 36: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon le score CAT : .....	104
Tableau 37: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon la survenue ou non d'exacerbation .....	104
Tableau 38: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les résultats du test de marche de 6 minutes. ....	105
Tableau 39 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les recommandations GOLD 2011 .....	105
Tableau 40 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon l'index BODE .....	106
Tableau 41 : la répartition selon les comorbidités et selon les classes d'âge .....	107
Tableau 42 : la répartition selon les comorbidités et les habitudes tabagiques des malades : .....	108
Tableau 43 : la répartition des comorbidités cardiovasculaires en fonction de l'indice de masse corporelle.....	109
Tableau 44 : la répartition des malades avec ou sans comorbidités cardiovasculaires et le score mMRC .....	110
Tableau 45 : la répartition des malades avec ou sans comorbidités cardiovasculaires et le score CAT .....	111
Tableau 46 : la répartition des malades selon la survenue d'exacerbation aigue de BPCO en présence ou non de comorbidités cardiovasculaires. ....	111
Tableau 47 : la répartition selon les comorbidités cardiovasculaires au profil exacerbateur .....	112
Tableau 48 : la répartition des malades selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et stades de sévérité de la BPCO (GOLD2006) .....	113
Tableau 49 : la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et recommandations GOLD 2011 : .....	114
Tableau 50 : la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et l'index BODE : .....	115
Tableau 51 : La répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et la limitation du périmètre de marche : .....	116
Tableau 52 : Association de l'hypertension artérielle au profil exacerbateur : .....	117
Tableau 53 : Association de l'HTA avec le score m MRC de la dyspnée. ....	118
Tableau 54 : la répartition des malades en fonction du score CAT chez les malades BPCO avec HTA .....	118
Tableau 55 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2006 chez les malades BPCO avec HTA .....	119
Tableau 56 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2011 Chez les malades BPCO avec HTA .....	120
Tableau 57: la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec dysfonction ventriculaire gauche .....	121
Tableau 58 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec dysfonction du ventricule gauche.....	122
Tableau 59 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie CAT chez les malades BPCO avec dysfonction du ventricule gauche.....	122
Tableau 60 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2006 chez les malades BPCO avec dysfonction VG.....	123
Tableau 61 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2011 chez les malades BPCO avec dysfonction VG.....	124
Tableau 62 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec les troubles du rythme .....	125
Tableau 63 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec les troubles du rythme .....	125

Tableau 64 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie CAT chez les malades BPCO avec les troubles du rythme.....	126
Tableau 65 : la répartition des malades BPCO avec trouble du rythme selon les recommandations GOLD 2006 .....	126
Tableau 66 : la répartition des malades BPCO avec troubles du rythme selon les recommandations GOLD 2011.....	127
Tableau 67: la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique.....	128
Tableau 68 : la répartition des malades en fonction du Score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique.....	129
Tableau 69: la répartition des malades en fonction du Score de la qualité de vie chez les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique.....	129
Tableau 70 : la répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon la classification GOLD 2006..	130
Tableau 71 : la répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon les recommandations GOLD 2011 .....	131
Tableau 72 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche .....	132
Tableau 73 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche.....	132
Tableau 74 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie CAT chez les malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche.....	133
Tableau 75 : la répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon la classification GOLD 2006 .....	133
Tableau 76: répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon les recommandations GOLD 2011 .....	134
Tableau 77 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec coronaropathies.....	135
Tableau 78 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec coronaropathies.....	136
Tableau 79 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie chez les malades BPCO avec coronaropathies.....	136
Tableau 80: la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2006 .....	137
Tableau 81: la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2011 .....	138
Tableau 82 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques.....	139
Tableau 83 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques.....	140
Tableau 84: la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques.....	140
Tableau 85 : la répartition des malades BPCO avec cardiopathies ischémiques selon la classification GOLD 2006....	141
Tableau 86 : la répartition des malades BPCO avec cardiopathies ischémiques selon les recommandations GOLD 2011 .....	142
Tableau 87 : Facteurs associés à la survenue des exacerbation chez les malades BPCO en analyse univariée. ....	147
Tableau 88 : Facteurs associés à la survenue des exacerbations chez les malades BPCO en analyse multi variée.....	149
Tableau 89 : les moyennes d'âge rapportées dans différentes études réalisées en .....	158
Tableau 90 :les associations entre paramètres cliniques fonctionnelles des malades BPCO et les comorbidités cardiovasculaires , résultats de notre étude : .....	165
Tableau 91 : la fréquence des comorbidités cardiovasculaires dans différents études. ....	170
Tableau 92 : la fréquence de l'hypertension artérielle dans différentes études .....	171

## Liste des Figures :

Figure 1 : Estimation de la prévalence de la BPCO dans 17 pays à partir des résultats de l'étude BOLD et du projet PLATINO. ....	11
Figure 2: les pays participants et le nombre de sujets inclus dans l'étude Breathe [] .....	13
Figure 3 : Résumé des relations structure fonction dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Modifiée d'après Barnes[] .....	21
Figure 4: Nouvelle classification de la BPCO sur la base des symptômes, du degré de sévérité de l'obstruction des voies respiratoires (VEMS exprimé en % de la valeur théorique) et du risque d'exacerbation. ....	26
Figure 5 : Relation entre le VEMS post bronchodilatateur (exprimé en % de la valeur prédite) et le score CAT. Chaque point représente un patient. La droite de régression linéaire apparaît sur le graphe[] .....	28
Figure 6 : Classification ABCD du GOLD , étape A :classer le malade en fonction du VEMS , et les symptômes, étape B : classification en fonction du nombre d'exacerbation, et notion d'hospitalisation dans l'année précédente. ....	31
Figure 7 : courbes de survie Kaplan-Meier selon la classification gold 2007 et GOLD 2011().....	34
Figure 8 : Taux annuel d'infarctus du myocarde par rapport au taux annuel d'exacerbation (défini sur la prescription de stéroïdes et d'antibiotiques simultanément).[] .....	54
Figure 9 : Lancet Respiratory Medicine, The relationships between COPD and cardiovascular comorbidities. Decramer, Marc, Prof; Janssens, Wim, MD. March, 2013. ....	57
Figure 10 : Risque de pathologies cardiovasculaires en fonction de la présence d'une BPCO.....	59
Figure 11: la répartition des malades par année de 2007 à 2015.....	82
Figure 12 : répartition des malades selon les classes d'âge .....	83
Figure 13 : Répartition des malades en fonction de la couverture sociale .....	85
Figure 14 : la répartition en fonction du statut tabagique du malade.....	86
Figure 15 : la répartition des malades en fonction de la dose cumulée du tabagisme chez les malades anciens et fumeurs actuels.....	88
Figure 16 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée .....	89
Figure 17 : la répartition des malades en fonction de l'indice de masse corporel.....	90
Figure 18: la répartition des malades en fonction des valeurs VEMS .....	91
Figure 19: la répartition des malades en fonction score CAT.....	92
Figure 20 : la répartition des malades en fonction des résultats du test de marche de 6 minutes .....	93
Figure 21 : la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2006 .....	94
Figure 22 : la répartition des malades selon le statut « exacerbation ».....	94
Figure 23 : la répartition des malades selon le profil exacerbateur. ....	95
Figure 24 : la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2011 .....	96
Figure 25: la répartition des malades en fonction de l'index BODE .....	97
Figure 26 : la fréquence des comorbidités cardiovasculaires .....	98
Figure 27 : la répartition des malades selon le nombre de comorbidités cardiovasculaires .....	100
Figure 28 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2006 chez les malades BPCO avec HTA .....	119
Figure 29 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2011 chez les malades BPCO avec HTA .....	120
Figure 31 : la répartition des malades avec dysfonction ventriculaire gauche selon les recommandations GOLD 2011.....	124
Figure 34 : Répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon la classification GOLD 2006 .....	130
Figure 35 : la répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon les recommandations GOLD 2011 .....	131

<i>Figure 36 : la répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon la classification GOLD 2006</i>	134
<i>Figure 37 : la répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon les recommandations GOLD 2011</i>	135
<i>Figure 39 : la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2011</i>	139
<i>Figure 40 : la répartition des malades BPCO avec Cardiopathies ischémiques selon les recommandations GOLD 2006</i>	141
<i>Figure 41 : la répartition des malades BPCO avec cardiopathies ischémiques selon les recommandations GOLD 2011</i>	142
<i>Figure 42 : la médiane de survenue de la première exacerbation dans la population de BPCO</i>	151
<i>Figure 43: la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO avec et sans comorbidités cardiovasculaires :</i>	152
<i>Figure 44: la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO</i>	
<i>avec cardiopathies ischémique :</i>	153
<i>Figure 45 : la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO selon la classification GOLD 2011</i>	154
<i>Figure 46 : la répartition de la population BPCO selon les recommandations GOLD 2006 et GOLD 2011 issue des résultats de notre étude</i>	167
<i>Figure47 : Comparaison de la répartition des patients d'une cohorte suédoise dans les catégories GOLD 2007 et GOLD 2011-2013</i>	168
<i>Figure 48 : la fréquence des exacerbations dans les différentes régions du MENA, dans l'étude Breath</i>	175



## I-INTRODUCTION :

La BPCO constitue un problème de santé publique considérable, car elle est une cause majeure de mortalité et morbidité croissante à l'échelle mondiale. Initialement, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) était considérée comme une maladie chronique caractérisée par une obstruction bronchique progressive peu ou pas réversible, responsable du déclin de la fonction pulmonaire et associée à une réaction inflammatoire à la fumée de tabac ou des gaz toxique<sup>[1]</sup>.

En dépit des campagnes multiples menées dans le monde contre la consommation du tabac au cours de ces dernières années, la prévalence de la BPCO est en augmentation croissante en raison de la consommation tabagique et de l'allongement de l'espérance de vie.

Le facteur de risque principal est le tabagisme. La notion de tabagisme est retrouvée chez 80 % des malades atteints de BPCO ; seulement 15 à 20% des fumeurs développeront une BPCO, ces données supposent l'existence d'autres facteurs de risque parmi eux, les facteurs génétiques, dont le plus connu est le déficit en  $\alpha$  antitrypsine responsable de 1 à 3% des emphysèmes <sup>[1]</sup>.

Vient en second lieu, la pollution atmosphérique par ses effets à long terme bien qu'il soit difficile de le démontrer. Ses effets à court terme représentés par l'augmentation de la fréquence des exacerbations et des admissions hospitalières en période de pic de pollution atmosphérique. Est incriminée aussi la pollution de l'air ambiant engendrée par la combustion de biomasse <sup>[2]</sup>.

Actuellement, la BPCO n'est plus considérée comme pathologie uniquement à localisation pulmonaire, car souvent liée à d'autres comorbidités.

Effectivement, la multimorbidité (définie comme la coexistence de deux ou plus de maladies chroniques) est de plus en plus reconnue comme un problème dans le monde entier.

Selon cette définition, plus de 70% personne parmi les sujets âgés de plus de 65 ans sont considérées comme multimorbides <sup>[3,4]</sup>

Lors des dernières révisions du comité GOLD « *The Global Initiative for Obstructive Lung Disease* » la BPCO a été définie comme « une maladie évitable et traitable caractérisée par une limitation persistante de la fonction pulmonaire qui est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire chronique accrue dans les voies respiratoires et les poumons à des particules ou de gaz nocifs . Les Exacerbations et les comorbidités contribuent à la gravité globale chez les patients »[<sup>5</sup>]

La prise de conscience de l'existence de pathologies extra respiratoires, avait commencé avec le début des travaux ayant prouvé l'intérêt du réentraînement musculaire dans la réhabilitation respiratoire. Depuis plusieurs hypothèses sont mises en avant concernant le lien entre BPCO et de nombreuses d'autres comorbidités [<sup>6</sup>].

Actuellement, l'idée que la BPCO soit associée à de nombreuses comorbidités est acquise, d'où la nécessité d'avoir une vision globale dans la prise en charge de la maladie, au delà de l'appareil respiratoire.

Leur coexistence est une règle, non une exception[<sup>7</sup>]. En effet, elles peuvent influencer de manière importante la qualité de vie, la tolérance à l'exercice dont l'amélioration est un des objectifs importants de la prise en charge de la BPCO. Même le pronostic vital est largement influencé par les comorbidités.

Des travaux récents ont permis de passer en revue 79 comorbidités observées chez les patients atteints de BPCO et de montrer que douze d'entre constituent des facteurs de mauvais pronostic et accroissent le risque de décès dans les cinq années suivantes : cancer du poumon, du pancréas, de l'œsophage ou encore du sein, fibrose pulmonaire, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, ulcères gastroduodénaux, cirrhoses hépatiques, diabète avec neuropathie, anxiété[<sup>8</sup>].

D'ailleurs, la plupart des patients ne décèdent pas d'insuffisance respiratoire, mais d'accidents cardiovasculaires, de pneumonies, de cancer....

Le lien entre ces comorbidités et la BPCO n'est pas encore bien établie, car souvent la question est posée ; s'agit-il d'une cause ou de conséquence ?

Les comorbidités sont définies comme les autres pathologies chroniques, présentes chez un patient atteint de BPCO, dont la survenue peut être liée ou non à l'existence de la BPCO [9].

Il a été largement démontré la composante systémique dans la physiopathologie de la BPCO, expliquant la coexistence de certaines pathologies, et d'autre part il existe de nombreux facteurs de risque communs partagés avec certaines des comorbidités tel que le vieillissement, le tabac et les facteurs génétiques. Comme elles peuvent être secondaires liées à la sévérité de l'obstruction bronchique.

Ces comorbidités constituent un élément incontournable par leurs fréquences et leurs impacts cliniques sur la maladie, parmi elles figurent les pathologies cardiovasculaires.

## II-PROBLEMATIQUE :

Les maladies cardiovasculaires constituent le plus grand groupe de comorbidités observées chez les patients atteints de BPCO [10, 11, 12]. Les estimations de prévalence varient d'une population à une autre. Une analyse groupée de 2 grandes études épidémiologiques impliquant 20,296 patients aux Etats-Unis ont rapporté une prévalence de la comorbidité allant de 20% à 22% chez les patients atteints de BPCO par rapport à 9% chez les non BPCO[13].

Les deux pathologies partagent de nombreux facteurs de risque ; le tabagisme, la sédentarité et le vieillissement. Les mécanismes responsables d'un lien propre entre BPCO et maladies cardiovasculaires restent incertains, mais l'hypothèse inflammatoire retrouvée dans les deux types de pathologies fait l'objet d'une attention particulière, on évoque une inflammation de bas grade.

Par ailleurs, il apparaît dans plusieurs études épidémiologiques que la sévérité de la maladie respiratoire, évaluée par l'abaissement du VEMS, est un facteur de risque indépendant de développer une maladie cardiovasculaire. [14].

Les données d'une grande revue de littérature avec méta analyse ayant eu pour objectif d'évaluer le risque de développer des comorbidités cardiovasculaires au cours de la BPCO, ont démontré que les patients atteints de BPCO sont plus susceptibles de présenter une comorbidité cardiovasculaire (OR : 2.46 ,IC :95% [2.02-3.00]p <0. 0001) [15].

L' OR est situé entre 2 et 5 pour les cardiopathies ischémiques, les arythmies et l'insuffisance cardiaque.

La fréquence des comorbidités cardiovasculaires retrouvée dans les différentes études est très variable. Plusieurs études observationnelles rapportent une fréquence allant de 28% a 70% selon les populations étudiées [16].

Dans la BPCO, l'évaluation de la sévérité à été longtemps unidimensionnelle basée sur le degré de l'obstruction bronchique, mesuré par le VEMS, qui est un marqueur imparfaitement corrélé au pronostic de la BPCO. Or, il est admis actuellement que d'autres facteurs sont impliqués dans l'évolution de la BPCO et qui peuvent être associés au pronostic[17].

On a retenu dans le GOLD 2011, la fréquence des exacerbations dans l'année précédente, le score mMRC de la dyspnée et le score (CAT), évaluant les symptômes. Il est recommandé aussi de rechercher les comorbidités. Ces dernières sont connues avoir un impact important sur la morbi-mortalité de la BPCO, indépendamment de l'atteinte respiratoire [16].

La BPCO demeure une maladie non guérissable et évolutive. La priorité dans la prise en charge ; est le suivi des malades à l'état stable, dont le but est de diminuer les facteurs de risques, d'atténuer la symptomatologie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Et d'autre part identifier et traiter les épisodes d'exacerbations aiguës.

La survenue d'exacerbations aiguës de BPCO(EABPCO), est un facteur pronostique majeur dans l'évolution de la maladie. Leur prévention constitue la pierre angulaire dans le traitement de fond, car elles accélèrent la progression de la BPCO, et constituent une souffrance pour les malades et une charge pour la société.

De ce fait, il est impératif de prendre connaissance de tous les facteurs prédictifs de survenue de ces exacerbations.

Il n'existe pas encore de définition universelle de l'exacerbation. Selon les recommandations du GOLD 2010 ; Il s'agit d'événement aigu qui survient au cours de la BPCO se caractérisant

par la modification des signes cliniques (toux, expectorations et dyspnée), pouvant justifier un changement de traitement [18].

Il est bien établi que la survenue des exacerbations a un impact négatif sur le pronostic vital ainsi que sur la qualité de vie des patients. Elles peuvent être déclenchées par les infections d'origine virale ou bactériennes, l'exposition à polluants environnementaux et à de nombreux autres facteurs, certains malades décrivent la survenue des EABPCO suite au changement climatique, les deux tiers des exacerbations restent d'origine inconnue [18].

La fréquence des exacerbations augmente dès le stade 2 de la maladie et s'accroît avec la sévérité de l'obstruction bronchique. On parle actuellement de phénotype de malades exacerbateurs fréquents pas nécessairement lié à la gravité de la maladie [19].

Les EABPCO ont un retentissement considérable sur l'évolution de la BPCO, car elles ont un impact immédiat sur l'état de santé des patients. Son impact débute déjà sur l'état psychique du patient engendrant un état de stress et d'anxiété du fait de la dyspnée.

Il s'y associe une diminution de la force musculaire suite à l'inflammation systémique, hypoxémies et catabolisme protéique. Le temps de récupération du VEMS s'allonge de plus en plus avec le temps. L'impact à long terme est essentiellement respiratoire, le déclin du VEMS est plus accéléré. [20]

Le taux moyen d'exacerbation dans une population de BPCO modérée à sévère est de 2.4 par patient par an [21,170,143]. La mortalité augmente avec la fréquence et la sévérité des exacerbations [22,23]. La répétition des EABPCO est responsable d'un déclin plus rapide du VEMS[22] à un impact négatif sur la qualité de vie et sur la survie des patients[22,24]. De même que les patients exacerbateurs fréquents présentent une augmentation de la prévalence des comorbidités extra pulmonaires dont les maladies cardiovasculaires [18].

Une prévalence élevée de maladies cardiovasculaires est retrouvée également chez les personnes hospitalisées pour EA BPCO dépassant souvent les 50% [25],

les pathologies cardiovasculaires connues associées à une fréquence élevée d'exacerbations sont ; l'insuffisance cardiaque retrouvée chez 48% des malades en EABPCO versus 3.8% à 16% à l'état stable de la BPCO [26], ainsi que les cardiopathies ischémiques [18].

Par ailleurs, beaucoup d'études ont relevé un risque élevé de survenues d'événements cardiovasculaires dans les périodes qui suivent une EABPCO. Dans l'étude UPLIFT qui a

suivi 2289 patients BPCO sur une période de 4ans, La période qui suit une exacerbation semble être un risque particulièrement élevé.

Les patients souffrant de certaines des pathologies cardiovasculaires ; un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ont une fréquence annuelle d'exacerbation plus élevée comparativement aux patients BPCO n'ayant pas présenté ces pathologies. [27]

En outre, les maladies cardiaques contribuent à la gravité de la maladie chez les patients atteints de BPCO, étant une cause fréquente d'hospitalisation et de décès.

Chez certains malades, lorsque l'existence d'une comorbidité cardiovasculaire est méconnue ; le diagnostic différentiel peut être difficile, surtout chez les sujets plus âgés et fumeurs se plaignant de symptômes non spécifiques, comme la dyspnée et la fatigue.

De même que sur le plan thérapeutique ; la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de comorbidités cardiaques peut être aussi difficile : les bronchodilatateurs utilisés dans la BPCO peuvent avoir des effets délétères sur la fonction cardiaques et, inversement, certains médicaments cardiaques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire.

En 2011, la société GOLD a soumis sa révision de la classification, basée sur la notion que l'évaluation de la BPCO devait être multifactorielle, et prendre en compte le degré de l'handicap respiratoire, la fréquence des exacerbations, le degré d'obstruction bronchique, ainsi que l'identification des comorbidités.

Mais la classification GOLD 2011 est empirique, basée sur des constatations épidémiologiques, et nécessite une validation par des études cliniques.

En littérature, on retrouve beaucoup d'études réalisés chez les malades hospitalisés, pour l'estimation du risque de survenue de maladies cardiovasculaires suites aux exacerbations de la BPCO.

Très peu d'études se sont intéressées aux comorbidités cardiovasculaires comme étant un facteur pronostique de l'exacerbation chez les malades atteints de BPCO.

D'où l'objet de cette étude est de décrire les facteurs pronostiques de l'exacerbation chez les malades atteints de BPCO

De même qu'au cours de la prise en charge de nos malades suivis pour BPCO, il a été constaté que la fréquence des comorbidités cardiovasculaires est non négligeable. Elles sont soit déjà connues par le malade ou bien elles sont découvertes à l'état stable ou lors des exacerbations.

D'où tout l'intérêt de notre étude est de déterminer la fréquence de cette comorbidité dans notre population de malades atteints de BPCO, d'évaluer son retentissement sur l'évolution de la BPCO dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

### III-LA BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE :

#### III.1-Histoire de la BPCO :

Ces dernières années, le spectre de la BPCO, requiert une attention particulière, du fait de sa morbi-mortalité élevée. L'état des connaissances actuelles concernant le diagnostic et le traitement est l'aboutissement d'une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie. Ceci a permis de mieux définir la BPCO.

La BPCO a été identifiée il y a plus de deux cents ans, les premières références correspondent à Bonet(1679) qui a décrit l'emphysème de *poumon volumineux* ; un siècle plus tard Morgani(1779), a donné la description de 19 cas de malades ayant un poumon *turgescent d'air*<sup>[28]</sup>.

En 1821, Laennec a merveilleusement décrit l'emphysème dans son traité de maladies pulmonaires, avant que l'épidémie du tabagisme ne soit répandue dans le monde.

A cette époque, il s'agissait de malades avec une prédisposition familiale ou bien quand un facteur de risque environnemental soit responsable de lésions d'emphysème pulmonaire ;

« *En ouvrant la poitrine, il n'est pas rare de découvrir un collapsus des deux poumons, mais ces derniers combleront complètement les cavités de chaque côté du cœur, ils apparaissent remplis d'air. la trachée et bronches sont remplis de mucus.* 1821, P89 »

L'invention du spiromètre par John Hutchinson en 1846 a été une étape révolutionnaire pour le diagnostic et le traitement de la BPCO. Mais cet instrument a été difficilement applicable, car il mesurait uniquement la capacité vitale.

Il a fallu attendre 100 ans pour que Tiffenau, en 1947, intègre la mesure de la capacité vitale par unité de temps à la mesure de débit.

Gaensler introduit le concept de mesure de la vitesse de débit, basé sur le travail de Tiffeneau et plus tard la capacité vitale forcée, qui est à la base du volume expiratoire seconde et du pourcentage de VEMS / CVF (Gaensler 1950, 1951).

L'American thoracic society ATS a été le premier comité scientifique qui avait défini les deux composantes principales de la maladie ; la bronchite chronique et emphysème sur des caractéristiques cliniques et anatomiques, sur lesquelles sont basées et fondées les définitions actuelles.(Committee on Diagnostic Standards for Non tuberculous Respiratory Diseases 1962).

### III.2-Définition actuelle de la BPCO :

De nombreuses définitions antérieures de la BPCO ont mis l'accent sur les termes «emphysème» et «bronchite chronique» qui ne sont pas inclus dans la définition utilisée dans les derniers rapports de révisions de GOLD. L'emphysème, ou destruction des surfaces d'échange de gaz du poumon (alvéoles), est un terme pathologique qui est souvent utilisé cliniquement et décrit Seulement une des nombreuses anomalies structurelles présentes chez les patients atteints de BPCO<sup>(5)</sup>.

La bronchite chronique, ou la présence de la toux et de la production d'expectorations pendant au moins 3 mois au cours de deux années consécutives, demeure un terme cliniquement et épidémiologiquement utile. Cependant, il est important de reconnaître que la production chronique de toux et d'expectorations (bronchite chronique) est une entité de maladie indépendante qui peut précéder ou suivre l'évolution de la limitation du débit d'air et peut être associée au développement et / ou à l'accélération de la limitation du débit d'air. La bronchite chronique existe également chez les patients ayant une spirométrie normale<sup>[5]</sup>.

La BPCO a été définie comme une « une maladie évitable et traitable caractérisé par une limitation persistante de la fonction pulmonaire qui est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire chronique



accrue dans les voies respiratoires et les poumons à des particules ou de gaz nocifs . Les Exacerbations et des comorbidités contribuent à la gravité globale chez les patients » [<sup>5</sup>]

En 2017,l'année de la dernière actualisation a défini la BPCO : « comme étant une maladie fréquente qu'il est possible de prévenir et guérir, caractérisée par la persistance de symptômes respiratoires et une gêne à l'écoulement de l'air résultant d'anomalies des voies aériennes et/ou des alvéoles, généralement secondaires à une exposition significative à des particules ou gaz nocifs. »

#### IV-ÉPIDEMIOLOGIE DE LA BPCO :

##### *IV.1-Epidémiologie dans le monde :*

La prévalence de la BPCO varie de façon importante avec certains critères démographiques. Ainsi, la BPCO est une pathologie fortement associée au vieillissement : la prévalence de la maladie est inférieure à 3 % chez les moins de 40 ans et serait de plus de 14 % chez les patients âgés de plus de 65 ans [<sup>29</sup>].

Selon les estimations publiées récemment, en 2010 ; 384 millions de cas BPCO ont été diagnostiqués, qui équivaut à une prévalence globale de 11,7% [IC 95% ; 8,4-15,0%][<sup>30,31</sup>]

Le tabagisme est également étroitement lié à la maladie : la prévalence de la BPCO est estimée à 15 % chez les fumeurs actifs, à 11 % chez les ex-fumeurs et seulement à 4 % chez les non-fumeurs [<sup>29</sup>].

La prévalence de la BPCO varie également en fonction de la qualité méthodologique des études : elle est de l'ordre de 7 % dans les études employant une méthodologie satisfaisante et de l'ordre de 10 % dans les études ayant une méthodologie jugée faible [<sup>29</sup>].

Une étude de Halbert RJ et al.[<sup>29</sup>] réalise une méta-analyse via PubMed, dont l'objectif était d'estimer la prévalence globale de la BPCO dans le monde à partir d'enquêtes de prévalence réalisées chez différentes populations durant la période 1990-2004.

Les articles inclus ont été ceux qui fournissaient d'une part des mesures de prévalence de la BPCO, de l'emphysème et de la bronchite chronique, et d'autre part ceux qui précisaient la méthode d'échantillonnage des différentes populations ainsi que les critères de diagnostic.

62 articles ont été retenus, les enquêtes ont intéressé 29 pays. Dans 37 études ; la prévalence était de 7.6% pour la BPCO, dans 38 études celle de la bronchite chronique était de 6,4% et 1.8% pour l'emphysème seul (8 études).

Les populations étaient très hétérogènes, cette hétérogénéité a été incomplètement expliquée par l'analyse de sous groupes concernant âge et statut tabagique. Les résultats avaient conclu à une prévalence de la BPCO de 9 à 10% [Error! Bookmark not defined.].

L'interprétation des résultats était entravée surtout par des différences de démarches méthodologiques des études menées. Les auteurs ont démontré l'intérêt de standardiser les moyens de mesure de la prévalence de la BPCO dans le monde.

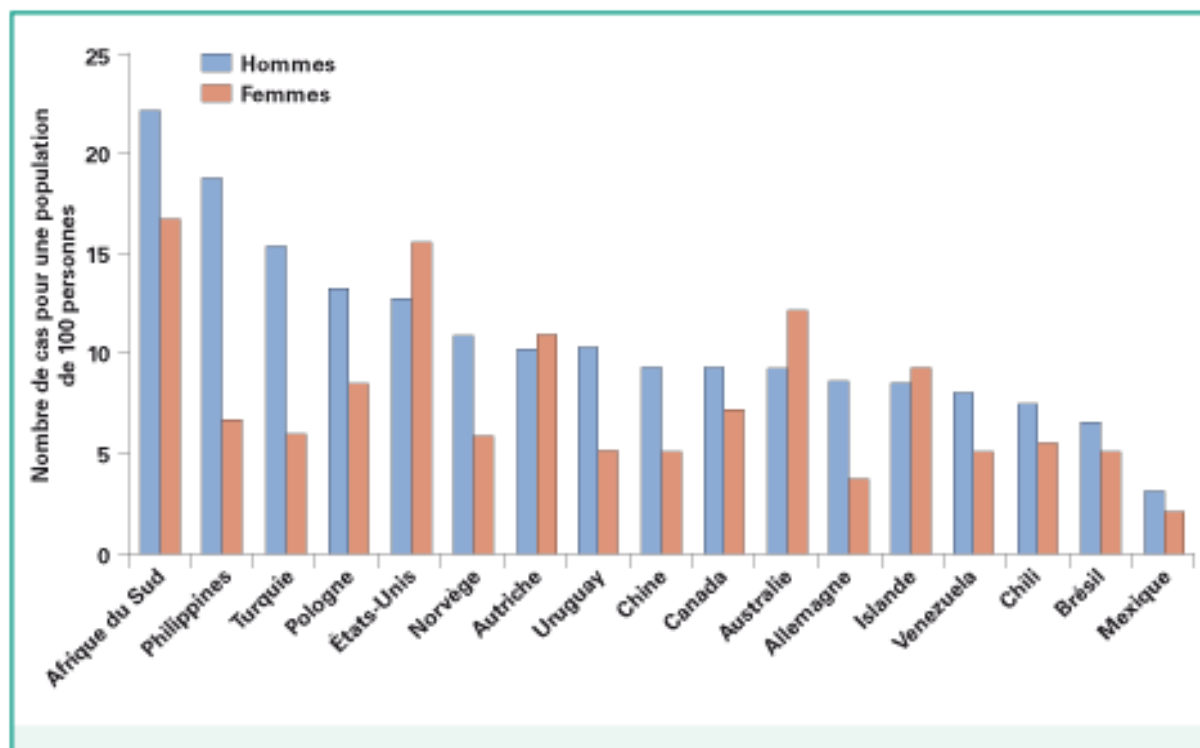
L'étude BOLD [32], a eu pour objectif de mesurer les variations internationales de la prévalence de la BPCO, en fonction de l'âge, sexe et le statut tabagique. Elle a porté sur 9425 sujets dans 12 pays. Les critères spirométriques retenus pour le diagnostic de BPCO étaient les critères de l'initiative GOLD (VEMS/CVF post-bronchodilatateur < 70 %).

La même méthodologie a été réalisée dans l'étude PLATINO [33], qui a étudié la prévalence de la BPCO dans 5 villes d'Amérique Latine situées dans des pays différents, montrent une grande disparité entre les pays.

Ces données indiquent que la prévalence de la bronchite chronique était élevée dans cette population (de 20 à 30 % de la population). La prévalence de la BPCO était de 5 à 11 % pour le stade GOLD I et de 2 à 6 % pour le stade GOLD II. De façon notable, la prévalence des stades sévères était très faible : de 0,5 à 0,9 % pour le stade GOLD III et de moins de 0,3 % pour le stade GOLD IV [33].

Ces données confirment les études antérieures qui indiquaient une plus faible prévalence de la BPCO sévère par rapport aux stades plus modérés de la maladie [34, 35, 36]. L'importante prévalence de la BPCO en Afrique du Sud et aux Philippines peut s'expliquer par l'exposition importante aux principaux facteurs de risque : le tabac, les expositions professionnelles et l'exposition aux fumées de ménage résultant de la combustion de la biomasse.

De plus, même si dans la majorité des pays il existe une prévalence supérieure chez les hommes par rapport aux femmes, la situation inverse est constatée, par exemple aux Etats-Unis, en Australie et en Autriche. Cette particularité est liée à l'augmentation de la consommation de tabac chez les femmes vivant dans ces pays <sup>[37]</sup> (figure 1).



**Figure 1 : Estimation de la prévalence de la BPCO dans 17 pays à partir des résultats de l'étude BOLD et du projet PLATINO.**

Les estimations sont le reflet de la prévalence dans les échantillons de certaines villes du pays et ne reflètent pas nécessairement la prévalence exacte dans le pays donné

#### IV.2-Epidémiologie de la BPCO en Algérie :

Une enquête de prévalence de la BPCO a été réalisée par Khellafi et al .Il s'agit d'une étude par questionnaire et spirométrie sur un échantillon représentatif de la population générale adulte, âgée de plus de 21 ans.

Elle a été réalisée avec l'aide de l'Office national des statistiques (ONS) auprès des ménages, tirés selon le mode aléatoire à trois degrés. Mille huit cents personnes (50,4 % hommes et 49,6 % femmes) quel que soit leur statut tabagique ont été interrogées et ont bénéficié d'une spiromètre <sup>[38]</sup>.

Dans les résultats ; La prévalence de la BPCO est de 4,9 % pour l'ensemble de la population, elle est rare avant l'âge de 40 ans (0,1 %) et atteint 9,2 % chez les plus âgés. Chez ces derniers, la différence en fonction du sexe est significative (16,1 % chez l'homme, 2,5 % chez la femme)[<sup>38</sup>].

Le tabagisme majore cette prévalence qui atteint 31,5 % chez les fumeurs, 14,6 % chez les ex-fumeurs et 2,5 % chez les non-fumeurs. Elle augmente avec l'âge et concerne un homme sur quatre et un fumeur sur deux, âgés de plus de 65 ans. La prévalence des différents stades de sévérité est respectivement de 6 %, 2,7 %, 0,3 % et 0,2 % [<sup>38</sup>].

Les auteurs ont relevé un taux de prévalence qui se rapproche de ceux observés dans d'autres populations dans le monde, et qu'il augmentait avec l'âge et le tabagisme.

#### *IV.3-Résultats de l'étude Breathe(2011) :*

L'étude Breath est une étude multicentrique associant 11 pays de la région MENA (Middle East and North Africa) intéressant les pays du moyen orient et ceux de l'Afrique du Nord ainsi que le Pakistan, incluant l'Algérie. L'objectif principal était de déterminer la prévalence de la BPCO, ses facteurs de risque, les caractéristiques de la population BPCO, ainsi que la prise en charge, en se basant sur une méthodologie standardisée [<sup>39</sup>].

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

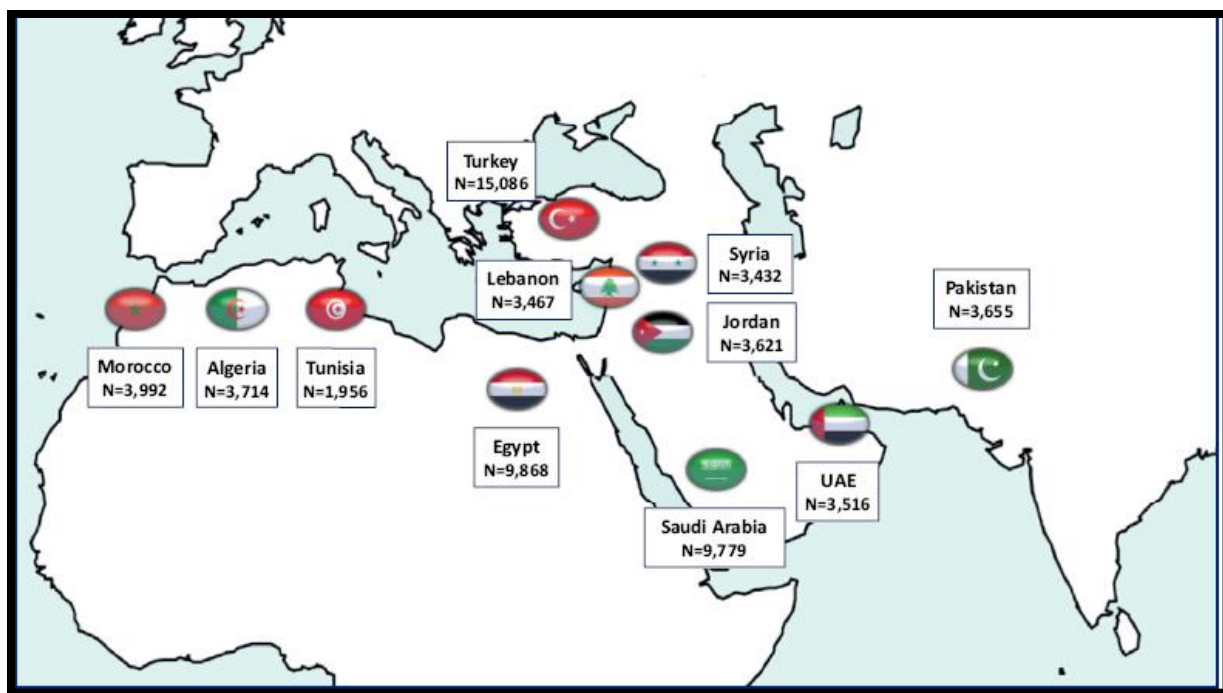


Figure 2: les pays participants et le nombre de sujets inclus dans l'étude Breathe [39]

#### IV.4-Les résultats retrouvés en Algérie :

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

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

Les symptômes évocateurs de la BPCO chez les fumeurs sont la toux productive persistante seule présente chez 2% des BPCO, 14% présentent une dyspnée seule et 12% présentent toux et dyspnée. La prévalence des symptômes évocateurs de la BPCO varient selon le sexe (Tableau 1)

**Tableau 1 : La prévalence des symptômes évocateurs de la BPCO selon le sexe dans l'étude Breathe [39]**

	Hommes	femmes
Toux productive persistante seule	1%	3%
Dyspnée seule	19%	10%
Toux et dyspnée	3%	2%

#### IV.5-Les tendances de mortalité dans la BPCO et maladies cardiovasculaire :

La BPCO est largement reconnue comme une cause majeure de mortalité et de morbidité croissante à travers le monde. Actuellement, la BPCO est la quatrième cause de décès dans le monde, selon l'Organisation mondiale de la santé, derrière les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les infections respiratoires basses. [40]. Plus de trois de personnes sont mortes de BPCO en 2012, soit 6% de l'ensemble des décès mondiaux. <sup>41</sup>

Les causes de décès chez les patients atteints de BPCO incluent les décès liés à la BPCO ainsi que d'autres causes, par exemple, les maladies cardiovasculaires et le cancer du poumon.

La mortalité chez les patients BPCO augmente avec l'âge, et chez les malades de sexe masculin [42].

Globalement, la BPCO représentait 4,8% des décès en 2002, chiffre que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit de porter à 7,9% d'ici à 2030 [43].

Il est reconnu que la BPCO reste sous diagnostiquée, car souvent le diagnostic est porté, uniquement lorsqu'il existe des manifestations cliniques, ou bien dans les stades modérément avancés.

Le sous diagnostic de la BPCO, est expliqué du fait de sa complexité et de sa grande hétérogénéité, lié à la fois à l'obstruction bronchique, l'inflammation bronchique, ses modifications structurelles portant sur l'arbre bronchique et le parenchyme et aussi à ses effets

systemiques qui sont les déterminants principaux dans l'apparition des comorbidités [Error! Bookmark not defined.,<sup>44, 45, 46, 47, 48, 49</sup>].

D'autre part, il est constaté une sous estimation des symptômes chez certains malades. Cette pathologie du sujet âgé, qui s'exprime essentiellement par une dyspnée et une limitation à l'activité physique et à l'effort que le malade les rattache souvent au vieillissement, ou bien à son tabagisme par la présence de toux chronique et expectoration [<sup>50</sup>].

En même temps, les données sur la mortalité peuvent être également sous estimées, du fait que la BPCO est souvent citée comme pathologie contributive, plutôt qu'une cause de décès.

Dans une étude épidémiologique analytique de mortalité menée en Angleterre, seule 60% des décès liés aux maladies obstructives pulmonaires, sont reportés sur les certificats de décès. En revanche, 94% des décès sont rattachés aux infarctus du myocarde [<sup>51</sup>].

De même, les données du Danemark et des États-Unis, respectivement, suggèrent que la BPCO est sous-déclarée sur les certificats de décès, et que la mortalité liée à la maladie pulmonaire obstructive est sous-estimée dans les études qui ne s'intéressent qu'à la cause principale de décès [<sup>52</sup>].

Une analyse utilisant des données de cause multiples de mortalité à cause multiple, relèvent les maladies cardiovasculaires et cancer comme étant les causes principales de mortalités [<sup>52, 53</sup>].

Il a été prouvé que le taux de mortalité due aux maladies cardiovasculaires connaîtra une diminution expliquée par l'amélioration des moyens de dépistage, de diagnostic, des thérapeutiques et par une meilleure maîtrise des facteurs de risques [<sup>54</sup>]. En parallèle, il est prévu une augmentation du taux de mortalité chez les malades BPCO [<sup>55</sup>]. En effet, à l'échelle mondiale, la proportion de décès attribués à la BPCO devrait augmenter d'environ 65% entre 2002 et 2030 [<sup>55</sup>].

## V-PATHOGENIE DE LA BPCO :

### *V.1-les lésions structurelles :*

La BPCO est caractérisée par l'existence d'anomalies morphologiques à tous les niveaux de l'arbre bronchique, le parenchyme pulmonaire ainsi que la vascularisation.

### **V.1.1-les lésions des bronches proximales :**

Au niveau des bronches proximales, la cellularité de la réaction inflammatoire est marquée par la présence des lymphocytes B, des lymphocytes T/CD8, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles dont la présence n'est constatée que dans les formes sévères. Par contre, elles sont retrouvées en grand nombre dans l'adventice des capillaires et la lumière bronchique.

Les lésions anatomopathologiques sont représentées par une hypertrophie des glandes à mucus qui constitue un caractère histologique de la BPCO, une augmentation du nombre des cellules caliciformes, des métaplasies des cellules épithéliales, sans anomalies de la membrane basale.

L'hypertrophie des glandes à mucus sont le siège d'un infiltrat inflammatoire responsable d'une activation glandulaire. L'élastase sécrétée par les polynucléaires neutrophiles induit une hypersécrétion de mucus qui conditionne l'apparition d'une bronchite chronique, mais est peu ou pas prédictif de l'installation du trouble ventilatoire . Toutes ces anomalies structurelles coexistent dans la BPCO sans qu'elles soient corrélées à l'importance de l'infiltrat inflammatoires et la sévérité de l'obstruction des bronches proximales.

### **V.1.2-les lésions des bronches distales :**

En effet, le processus inflammatoire caractéristique de la BPCO prédomine au niveau des bronches distales, où les lésions sont à l'origine de l'essentiel de l'augmentation des résistances bronchiques. Dans l'infiltrat inflammatoire, on retrouve les mêmes types de cellule que dans les bronches proximales, mais ce surajoutent les cellules dendritiques.

Les lésions histologiques décrites au niveau des bronches distales sont caractérisée par un dépôt de collagène, une fibrose beaucoup plus marquée que dans les bronches proximales, une hypertrophie des muscles lisses et la présence anormale des cellules caliciformes.

En revanche, il existe une relation entre toutes ces anomalies histologiques et les troubles fonctionnelles. L'importance des cellules CD8 est corrélée au stade de l'obstruction bronchique, donc à la sévérité de la BPCO.

Depuis l'utilisation de techniques d'imagerie permettant de reconstituer l'arbre bronchique en trois dimensions, il est constaté une différence d'épaisseur des parois bronchiques distales à



plusieurs niveaux en fonction de leurs diamètres. Cet épaissement est plus marqué dans les bronches dont le diamètre est inférieur à 10mm [56].

L'hyperplasie des muscles lisses au niveau des bronchioles est fréquentes, les lésions de fibroses sont plus marquées et concernent plus de 70% de l'adventice.

L'obstruction des petites voies aériennes est le résultat aussi de l'hypersécrétion de mucus par les cellules caliciformes qui sont anormalement présentes dans les bronches distales.

Dans les premiers stades de la BPCO, on constate la présence de bouchons muqueux provenant des bronches proximales. A un stade plus sévère, à l'inflammation s'associe un épaissement de la paroi et un exsudat de mucus et de cellules. Dans les formes très sévères, la fibrose s'installe qui va aggraver d'avantage l'obstruction bronchique.

### **V.1.3- les lésions du parenchyme pulmonaires :**

Les lésions à type d'emphysèmes sont au premier plan dans la BPCO. Sont en corrélation avec l'importance de l'intoxication tabagique, le risque est majoré au delà de 50 paquets-années.

La susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux sont très suggérés dans le développement de l'emphysème [57]. L'infiltrat inflammatoire parenchymateux est caractérisé par la présence de lymphocytes CD8 et les macrophages. Ces derniers participent avec les polynucléaires neutrophiles à la destruction des parois alvéolaires par la sécrétion des protéases.

### **V.2- Mécanismes de la réaction inflammatoire :**

#### **V.2.1-L'inflammation pulmonaire :**

Parmi les cellules inflammatoires, les cellules épithéliales et les macrophages, sont les deux principaux types cellulaires exposés à la fumée de cigarettes. En réponse à l'agression, elles vont déclencher une cascade d'activation cellulaire et enzymatique qui sera à l'origine des anomalies structurelles observées dans la BPCO.

Les cellules épithéliales secrètent le TGF- $\beta$  capable d'activer les fibroblastes impliqués dans la l'installation de la fibrose des bronches distales.

Les cellules épithéliales et les macrophages secrètent de nombreux agents chémoattractants, qui favorisent l'afflux de nombreux polynucléaires neutrophiles, ayant pour conséquence la

sécrétion des protéases impliqués dans la destruction des parois alvéolaires et l'hypersécrétion de mucus.

Le macrophage libère les précurseurs de métalloprotéinases, activées par les enzymes protéolytiques, induisent un remaniement des structures conjonctives de la paroi bronchique, dégradation de l'alpha antitrypsine et contribuent à la l'installation de la fibrose par activation de TGF-B.

Les lymphocytes retrouvés dans l'infiltrat inflammatoire, sont présents à tous les niveaux de l'arbre bronchique et dans le parenchyme pulmonaire chez les fumeurs.

Par ailleurs, leur rôle n'est pas encore bien élucidé, leurs taux sont corrélés au VEMS [58]. Ces cellules avec l'expression de leurs marqueurs d'activation sont présentes même après 1 an de l'arrêt du tabac. Les lymphocytes CD8 + activés produisent une cytolyse et apoptose des cellules épithéliales alvéolaires qui libèrent perforine, granzyme B et TNF $\alpha$ .

#### **V.2.2-L'inflammation systémique dans la BPCO :**

La prévalence de l'inflammation systémique chez les malades BPCO est non précisée, car la majorité des études précédentes n'ont inclus qu'un petit nombre de malades. Plus important encore, la définition de l'inflammation systémique est non consensuelle, car le type et les valeurs des bios marqueurs utilisées pour le diagnostic de cette inflammation sont encore non définies.

Par ailleurs, il existe une variabilité interindividuelle significative. Certains patients atteints de BPCO ont des valeurs anormales de marqueurs de l'inflammation et d'autres ont des valeurs normales.

La réponse inflammatoire est très complexe et de nombreuses cellules y interviennent, aborder cette complexité est essentielle pour une meilleure compréhension de la maladie et par conséquent le traitement de la BPCO [59, 60, 61].

Les résultats préliminaires de la cohorte de l'étude Eclipse évoque une association significative entre l'inflammation systémique confirmée chez les malades BPCO et le taux de mortalité et d'exacerbations, indépendamment des lésions pulmonaires de la maladie [62].

### V.2.3-le stress oxydant :

Le stress oxydant, qui se définit comme le déséquilibre de la balance entre agents oxydants et antioxydants, tient une place importante dans la physio pathogenèse de la BPCO [63].

Les sources d'espèces réactives de l'oxygène sont en fait multiples, à la fois environnementales (tabagisme, ozone, oxydes d'azote, particules diesel), locales (macrophages alvéolaires et neutrophiles activés) et intracellulaires (métabolisme aérobie contrôlé par la respiration mitochondriale).

Dans ce sens, le stress oxydant est une réponse adaptée. C'est un véritable second messager permettant d'initier la réponse immunitaire via l'activation du NF-KB et de l'*activator protein 1* (AP-1) dans le but de neutraliser les agents infectieux et de maintenir l'équilibre redox intracellulaire, notamment assuré par le système du glutathion [64].

Cependant, l'intensité du stress oxydant et sa persistance sur le long terme vont altérer l'intégrité tissulaire à travers différents mécanismes, dont le déséquilibre protéases/antiprotéases, le vieillissement accéléré et l'altération de la voie du *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

Les espèces réactives de l'oxygène sont ainsi impliquées dans l'hypersécrétion de mucus et l'altération de la clairance mucociliaire, la prolifération des fibroblastes et la destruction de la matrice extracellulaire, l'apoptose des cellules endothéliales et l'initiation de la réponse inflammatoire.

La capacité à maintenir l'intégrité tissulaire passe donc par le contrôle de l'équilibre redox et énergétique intracellulaire via une réponse antioxydante adaptée dont les déterminants génétiques rendent compte en partie de la susceptibilité individuelle. En son absence, les processus inflammatoires et le remodelage tissulaire persistent et conduisent aux lésions de remodelage bronchique et à l'emphysème, mais aussi à la diffusion du stress oxydant dans la circulation qui entraîne une baisse des capacités antioxydants et génère une réponse inflammatoire systémique chronique. [65].

### V.2.4-l'immunité adaptative dans la BPCO :

Son rôle est l'initiation et la perpétuité de l'inflammation dans la BPCO, Toute altération de la barrière épithéliale (exposition à un toxique, pénétration d'une particule ou d'un agent

pathogène infectieux viral ou bactérien) est à l'origine d'un « signal danger »: des débris cellulaires (DAMP) provenant des cellules épithéliales lésées et constituent des ligands des PRR, comme les TLR (notamment TLR4 et TLR2), induisant des voies de signalisation intracellulaires qui aboutissent à l'activation du NF-KB [66].

Chez les patients souffrant de BPCO, ces PRR sont activés sur les cellules épithéliales, les cellules inflammatoires et les cellules de structure. Ils induisent la production de médiateurs inflammatoires par ces différents types cellulaires et notamment par les cellules épithéliales. Ces médiateurs agissent de manière autocrine et paracrine sur les macrophages et les neutrophiles qui produisent des protéases et des radicaux libres de l'oxygène, aggravant ainsi les lésions pulmonaires [67].

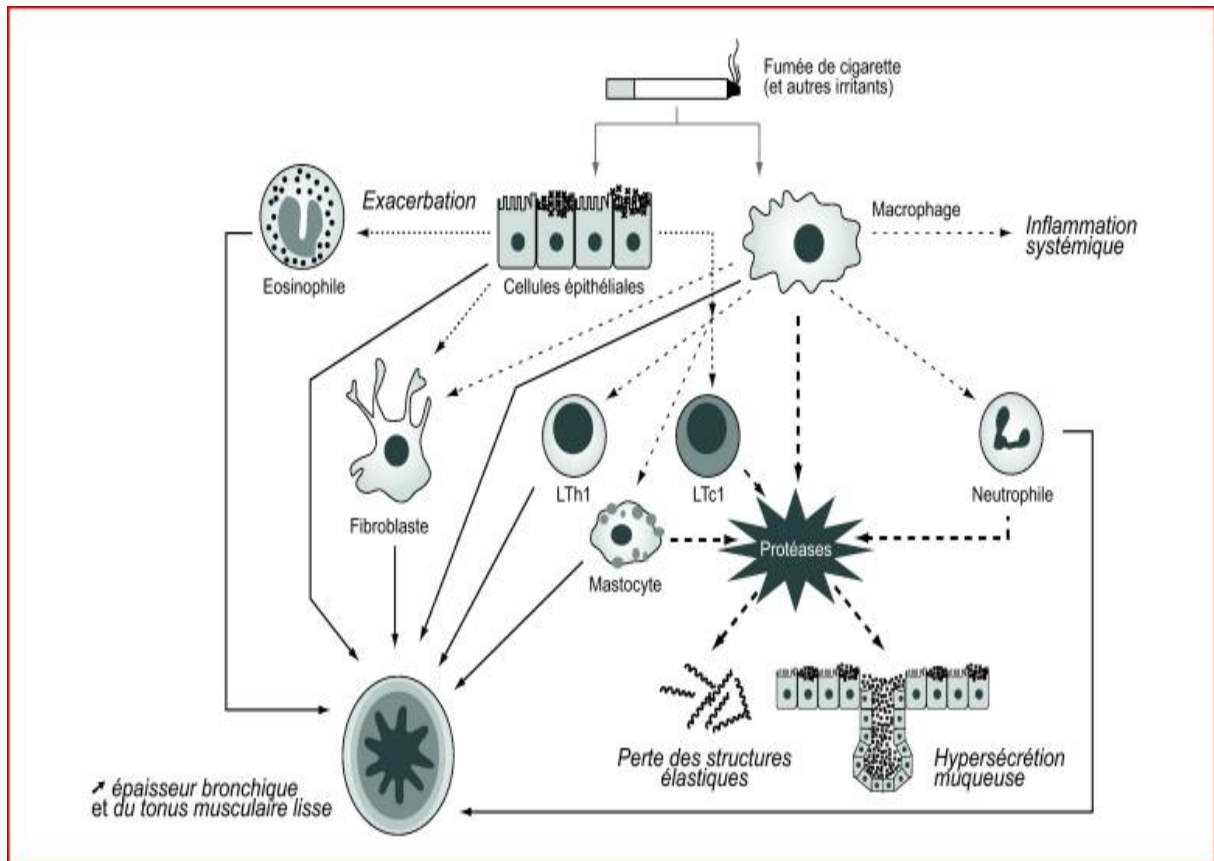
L'activation du système de l'immunité innée conduit à une infiltration persistante du tissu pulmonaire par des polynucléaires neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes *natural killer* (NK) et des cellules dendritiques, ainsi que des lymphocytes T (CD4 et CD8) et des lymphocytes B.

L'accumulation de cellules dendritiques dans l'épithélium bronchique est un élément majeur, car ces cellules constituent le lien entre l'immunité innée et adaptative [68].

Les cellules dendritiques (localisées dans l'épithélium des voies aériennes et la *lamina propria*) capturent l'antigène qui a pénétré la barrière épithéliale. L'antigène est alors scindé en petits peptides par les cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphoïdes médiastinaux ou les formations lymphoïdes muqueuses où elles présentent les fragments antigéniques aux lymphocytes [69].

La présence de cellules de l'immunité innée et adaptative (notamment de lymphocytes T) dans le tissu pulmonaire des patients ayant une BPCO a été observée depuis plusieurs années. Cette infiltration persiste des années après l'arrêt du tabagisme [70]

Les lymphocytes T et B représentent donc les cellules mémoire de l'immunité adaptative, stimulés directement ou indirectement par les cellules de l'immunité innée ; macrophages et neutrophiles suite à l'exposition à la fumée de cigarette. Ces lymphocytes vont induire une inflammation qui perdure des années après l'arrêt du tabagisme [71].



**Figure 3 : Résumé des relations structure fonction dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Modifiée d'après Barnes<sup>[72]</sup>**

### V.3-les conséquences de l'inflammation dans la BPCO :

Les conséquences de l'inflammation pulmonaires sur les relations structures/fonctions sont comme suit :

- 1-augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique.
- 2-Augmentation du tonus musculaire bronchique.
- 3- hypersécrétions des glandes séromuqueuses
- 4-pertes de structures élastiques.

### V.4-De l'inflammation pulmonaire à l'inflammation systémique :

Certaines études et de méta analyses ont montré que les patients atteints de BPCO à l'état stable présentaient des niveaux élevés de leucocytes circulants, C-réactive protéine(CRP),IL-6, IL-8, fibrinogène, et TNF- $\alpha$  <sup>[73, 74]</sup>.



Dès lors, une relation de causalité entre les sites de l'inflammation peut être envisagée dans les deux sens : soit les manifestations respiratoires de la BPCO résultent de la localisation pulmonaire d'une inflammation systémique, soit l'inflammation systémique est la conséquence d'une dissémination de l'inflammation pulmonaire de la BPCO.

La corrélation entre la gravité de l'une et de l'autre [75] ne permet pas de trancher mais la présence de marqueurs spécifiques de l'inflammation pulmonaire dans la circulation, comme la protéine D du surfactant [76], plaide en faveur de la seconde hypothèse.

En revanche, d'autres études ont conclu que la fuite plasmatique des médiateurs de l'inflammation produits au niveau pulmonaires n'explique pas l'existence de l'inflammation systémique chez les patients atteints de BPCO.

Vernoy et coll ont essayé de corréler les concentrations des marqueurs de l'inflammation (IL-8 et TNF-R55 et TNF-R75) dans le plasma et les expectorations de patients atteints de BPCO (VEMS moyen 56% , n=18) et de patients fumeurs ayant une fonction respiratoire normale [77].

Ces auteurs ont trouvé une élévation des marqueurs de l'inflammation dans les expectorations des patients BPCO, sans qu'il y ait corrélation entre les concentrations des différents marqueurs analysés dans le sérum et dans les expectorations.

Takabatake et coll. ont mesuré les taux plasmatiques des récepteurs TNF-R55 et TNF-R75 chez 27 patients atteints de BPCO (VEMS moyen 52%) [78]. Les auteurs ont trouvé une corrélation inverse entre la PaO<sub>2</sub> et les taux sériques de TNF-R55 et TNF-R75, suggérant que l'hypoxie favorise l'apparition de l'inflammation systémique.

Ces résultats ne rendent pas compte de la présence d'une inflammation systémique de bas grade chez les patients non hypoxémiques atteints de BPCO.

Aronson et coll. ont étudié 131 patients n'ayant pas de pathologies pulmonaires connues chez lesquels ils ont réalisé des épreuves fonctionnelles respiratoires et un dosage de la CRP ultrasensible. Ces auteurs ont montré qu'une concentration plasmatique élevée de CRP était associée à un VEMS abaissé chez les patients tabagiques et non tabagiques.

Ces résultats ont suggéré que l'élévation de la CRP pourrait être génétiquement déterminée et associée à un VEMS abaissé indépendamment de l'intoxication tabagique [79].

## VI -LES RECOMMANDATIONS DANS LA BPCO :

### VI.1-L'évolution des recommandations :

Depuis que le programme GOLD the *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* a été lancé en 1998, l'un des objectifs est d'élaborer des recommandations pour la prise en charge de la BPCO, basées sur les données scientifiques.

L'année 2001 a vu la parution d'un document important. Il s'agit du résultat d'une initiative conjointe de l'Organisation Mondiale de la Santé et du NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute), organisme fédéral américain en charge des problèmes de santé respiratoire, cette initiative s'appuyait sur les constats suivants [80] :

- la Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est un problème majeur de santé publique, source importante et croissante de morbi-mortalité ;
- Il s'agit d'une pathologie méconnue des pouvoirs publics et des populations ;
- Son épidémiologie descriptive est incomplète ou imprécise ;
- Sa prise en charge a pourtant fait l'objet d'une quarantaine de recommandations nationales et internationales.

En 2006 et à nouveau en 2011 a été préparé une révision complète basée sur la recherche publiée. Beaucoup de changements ont été apportés au cours des 10 années écoulées depuis la publication du premier rapport GOLD baptisé ; Stratégie mondiale pour le diagnostic, la gestion et la prévention de la BPCO. Cette révision majeure s'appuie sur les points forts des recommandations initiales et intègre de nouvelles connaissances.

L'un des points forts était les objectifs du traitement. Celles-ci ont résisté à l'épreuve du temps, mais sont maintenant organisées en deux groupes : les objectifs qui visent à soulager et à réduire les symptômes et les objectifs qui réduisent le risque de survenue des complications qui peuvent affecter le patient à un moment donné du suivi du patient. (Les exacerbations en sont un exemple.)

Cela souligne la nécessité pour les cliniciens de se concentrer sur l'impact à court et à long terme de la BPCO sur leurs patients.

Le deuxième point fort des recommandations initiales, était la simplicité de système de classification de la gravité de la BPCO. Elle était basée sur la mesure du VEMS et était considérée comme étant un système de stadification.

Ceci était du au fait que les connaissances de l'époque rattachait la progression de la maladie à la gravité de la limitation des débits.

Actuellement, les caractéristiques des patients atteints de BPCO sont mieux connus ; qui sont le risque de survenue d'exacerbations, d'hospitalisation et de décès. De plus, le VEMS est un marqueur peu fiable pour évaluer la dyspnée, la limitation de l'exercice et de la détérioration de la qualité de vie. Or, le VEMS reste un facteur pronostic prédictif de survenue de complications ultérieures, mais le terme stade est maintenant remplacé par le terme « grade ».

## VI.2-Anciennes et nouvelles recommandations :

### **VI.2.1-les Recommandations GOLD 2001 :**

Une classification en 4 stades en fonction de la limitation des débits expiratoires a été proposée en sachant que les relations entre obstruction et symptômes sont imparfaites. Bronchectasie, mucoviscidose, tuberculose ou asthme compliqués de limitation des débits expiratoires ne font pas partie de la BPCO.

**Tableau 2 : Les recommandations GOLD 2001 de la BPCO**

Stades	VEMS/CVF *	VEMS après bronchodilatation	Symptômes **
0 : A risque	Normal	Normal	Toux chronique et expectoration
I : BPCO de degré léger	< 70%	≥ 80%	Toux chronique et expectoration
II : BPCO de degré moyen	< 70%	≥ 50% et < 80%	+ dyspnée d'effort
III : BPCO de degré sévère	< 70%	≥ 30% et < 50%	+ dyspnée au moindre effort, exacerbations fréquentes
IV : BPCO de degré très sévère	< 70%	< 30% ou < 50% et PaO <sub>2</sub> < 50 mmHg	+ insuffisance respiratoire et exacerbations fréquentes avec menace vitale

\* Volume expiré en 1 sec/capacité vitale forcée.

\*\* Pour le stade GOLD 0, les symptômes doivent être présents, pour les stades I à IV, les symptômes sont facultatifs.

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.



### VI.2.2-Les recommandations GOLD 2006 :

Dans le rapport de révision des recommandations GOLD de l'année 2006, la classification en stades voit disparaître le stade « 0 » du patient symptomatique (bronchite chronique ou plus rarement dyspnée) sans trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF > 70%). Cet état pathologique constitue un stade de risque, que doivent toujours cibler les actions de prévention et de dépistage.

**Tableau 3 : la classification de la BPCO selon les recommandations GOLD 2006**

I: Léger	II: Modéré	III: Severe	IV: Très Severe
	VEMS/CVF < 70%	VEMS/CVF < 70%	VEMS/CVF < 70%
VEMS/CVF < 70% VEMS ≥ 80% VP	50% < VEMS < 80% VP	30% ≤ VEMS < 50% VP	VEMS < 30% ou VEMS < 50% VP + insuffisance respiratoire chronique
Eviction des facteurs de risque; vaccination influenza →			
Ajouter bronchodilatateur courte durée selon besoin →			
	Ajouter un ou plusieurs bronchodilatateurs longue durée en entretien + réhabilitation respiratoire		
		Ajouter corticoïdes inhalés si exacerbations répétées	
			Ajouter O <sub>2</sub> au long cours si IRC Envisager traitements chirurgicaux

**VP : valeur prédite (définie par des abaques prenant en compte l'âge, la taille et l'origine ethnique).**

### VI.2.3-Les recommandations GOLD 2011 :

Une classification en quatre groupes de risque (A, B, C et D) a été proposée dans les recommandations GOLD de l'année 2011 (figure 4).

Cette nouvelle classification répond à un objectif majeur ; la prise en compte du retentissement clinique de la maladie, elle se fonde sur le fait que le degré de sévérité de la

maladie (sur la base du VEMS) et les symptômes cliniques ne sont souvent pas concordants et qu'un concept plus global était nécessaire pour refléter les différents phénotypes [81].

Le degré de sévérité de l'obstruction est toujours pris en compte dans la nouvelle classification, mais celle-ci i intègre à présent en plus l'intensité des symptômes et la fréquence des exacerbations.

Afin qu'un patient atteint de BPCO puisse être affecté à un groupe de risque particulier, les paramètres suivants doivent être déterminés :

- Symptômes actuels : représentés par l'évaluation du niveau de la qualité de vie et de la sévérité de la dyspnée.
- Degré de sévérité de l'obstruction bronchique (VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique).
- Risque futur d'exacerbations ;
- Identification des comorbidités.

Risque Classification GOLD de l'obstruction des voies respiratoires	4	(C)	(D)	Risque Exacerbation ≥2 ou ≥1 hospitalisation nécessaire 1 (pas d'hospitalisation nécessaire)
	3			
	2	(A)	(B)	
	1			
	mMRC 0-1 CAT <10		mMRC ≥2 CAT ≥10	

**Figure 4: Nouvelle classification de la BPCO sur la base des symptômes, du degré de sévérité de l'obstruction des voies respiratoires (VEMS exprimé en % de la valeur théorique) et du risque d'exacerbation.**

#### **VI.2.4-Les facteurs de risques intégrés dans les recommandations GOLD 2011 :**

##### **▪ Les Symptômes :**

Le symptôme cardinal dans la BPCO est la dyspnée. Un outil simple pour l'évaluation de la dyspnée est l'échelle mMRC (*Modified Medical Research Council*), qui est mise en relation avec d'autres indicateurs de l'état de santé et possède une valeur prédictive quant au risque de mortalité futur<sup>(82)</sup>.

##### ***Echelle du score mMRC de la dyspnée :***

Stade0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages).

Stade1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente.

Stade2 : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge.

Stade3 : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur un terrain plat.

Stade 4 : dyspnée au moindre effort.

Cependant, ce score ne tient toutefois pas compte du fait que la BPCO se caractérise par des symptômes supplémentaires. Pour cette raison, une évaluation complète des symptômes est recommandée plutôt qu'une simple mesure de la dyspnée.

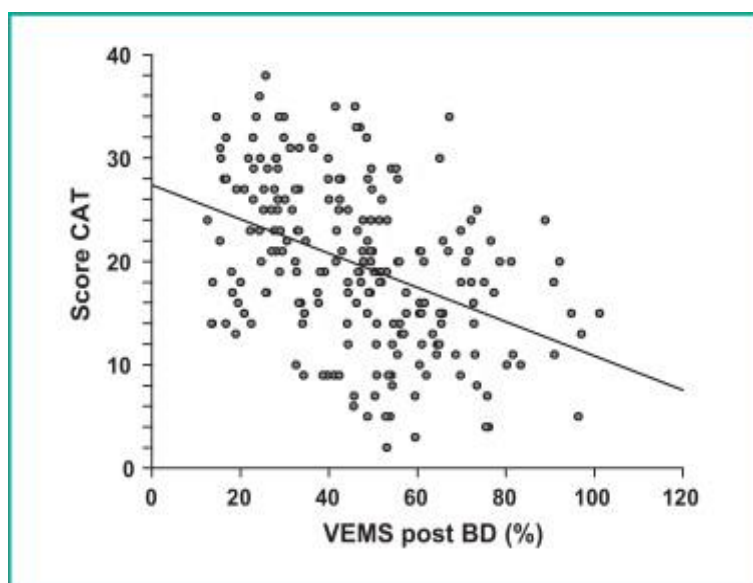
De nombreux questionnaires ont été utilisés pour évaluer la qualité de vie dont les plus utilisés sont le Chronic Respiratory Disease Questionnaire(CRQ) [<sup>83</sup>], le St. George's Respiratory Questionnaire(SGRQ) [<sup>84</sup>], et le COPD Assessment Test (CAT) , sont des questionnaires complets et aident à une bonne évaluation du retentissement des différents symptômes liée à la BPCO sur la qualité de vie.

La dyspnée est classiquement mieux corrélée à la qualité de vie que les paramètres fonctionnels objectifs [<sup>85</sup>, <sup>86</sup>,<sup>87</sup>]. Le score CAT ne déroge pas à cette règle, la dyspnée évaluée par l'échelle modifiée du MRC étant le paramètre étudié, lui étant le plus étroitement corrélé.

Dans une étude portant sur 213 patients atteints de BPCO suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Mont-Godinne en Belgique, dont l'objectif est d'évaluer le CAT chez cette population, et particulièrement d'évaluer ses propriétés discriminatives ainsi que les éléments

qui y sont associés, en particulier en ce qui concerne les paramètres fonctionnels respiratoires<sup>[88]</sup>.

Les résultats ont montré qu'il existe une augmentation progressive et linéaire du score CAT en fonction du stade de sévérité de la BPCO selon GOLD. En parallèle, il existe une relation significative entre le degré de sévérité de l'obstruction bronchique évaluée par le VEMS post-bronchodilatateur, par contre la corrélation observée en analyse multi variée est faible.



**Figure 5 : Relation entre le VEMS post bronchodilatateur (exprimé en % de la valeur prédite) et le score CAT. Chaque point représente un patient. La droite de régression linéaire apparaît sur le graphe<sup>[88]</sup>.**

Comparativement aux résultats d'autres études, les auteurs rapportent que cette relation est aussi similaire, voire supérieurs à celle observée avec d'autres outils d'évaluation de la qualité de vie comme le score de Saint George <sup>[89, 90, 91, 92, 93]</sup>, ceci est expliqué par le fait qu'ils soient complexes et difficiles à utiliser en pratique courante. Le *COPD Assessment Test* (CAT) et le *COPD Control Questionnaire* (CCQ) ont été développés et sont appropriés.

Par ailleurs, les questionnaires de qualité de vie spécifiques aux maladies respiratoires contiennent tous des items relatifs à la dyspnée. Ainsi, le troisième item du CAT évalue la dyspnée lors de la montée des escaliers, le quatrième étant directement lié puisqu'il évalue la

limitation dans les activités quotidiennes, le plus souvent secondaire à la dyspnée chez les patients souffrant de BPCO.

### **Evaluation de la qualité de vie :**

L'impact de la BPCO sur la santé et la qualité de la vie est considérable, en particulier chez les patients atteints de stades sévères ; 3 et 4 des recommandations GOLD2006 [<sup>19,94</sup>] groupe C et D des recommandations GOLD 2011 [<sup>95</sup>].

Il a été suggéré que le retentissement des symptômes sur la qualité de vie est comparable à celle des patients atteints de cancer, bien que les patients atteints de BPCO aient tendance à vivre plus longtemps.

Le score *Control assesement test* (CAT) est utilisé pour l'évaluation de la qualité de vie, il s'agit d'un questionnaire simple et court que tout patient lettré peut compléter de manière indépendante dans un temps très limité[<sup>88,96</sup>].

Ce questionnaire contient huit catégories différentes et fournit un score compris entre 0 et 40 points.

Un nombre de points  $\geq 10$  indique un niveau élevé de symptômes et il discrimine les deux groupes A/C de B/D dans un tableau de contingence de type 2x2. Le CAT a été validé dans différentes langues.

**Tableau 4 : le score de la qualité de vie (COPD Assessment Test)**

CAT								score
Je ne tousse jamais	0	1	2	3	4	5	Je tousse tout le temps	
Je n'ai pas du tout de glaires dans les poumons	0	1	2	3	4	5	J'ai la poitrine très encombrée de sécrétions	
Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée	0	1	2	3	4	5	J'ai la poitrine très serrée	
Quand je monte une côte ou des marches je ne suis pas essoufflé	0	1	2	3	4	5	Quand je monte une côte ou des marches je suis très essoufflé	
Je ne suis pas limité dans mes activités chez moi	0	1	2	3	4	5	Je suis très limité dans mes activités chez moi	
Je ne suis pas inquiet quand je quitte la maison en dépit de mes problèmes pulmonaires	0	1	2	3	4	5	Je suis très inquiet quand je quitte la maison en raison de mes problèmes pulmonaires	
Je dors bien	0	1	2	3	4	5	Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires	
Je suis plein d'énergie	0	1	2	3	4	5	Je n'ai pas d'énergie du tout	
							Score total :	

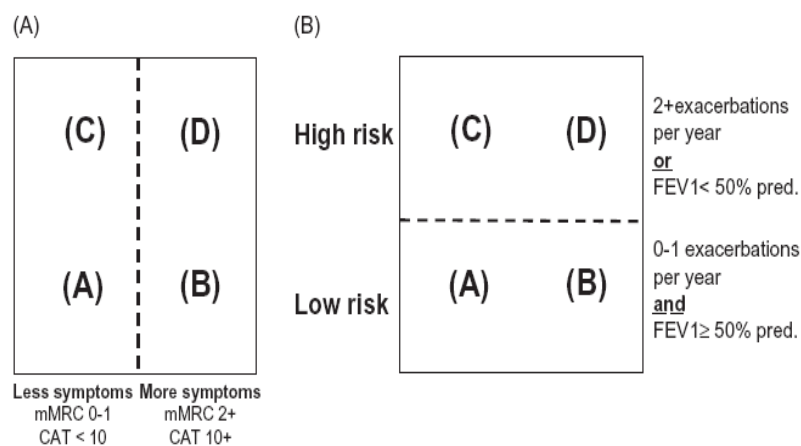
### ▪ Les exacerbations :

Une exacerbation de la BPCO est définie comme un événement aigu caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires du patient au-delà des variations quotidiennes normales et conduit à un changement de la thérapeutique [97, 98].

Le taux d'exacerbation varie grandement d'un patient à l'autre [99, 100], ils ont un épisode d'exacerbation variant d'une fois tous les deux ans à trois fois par an[101]. Les épisodes d'exacerbation peuvent entraîner une hospitalisation aggravant le coût global de la maladie. Il y a un lien entre la fréquence des exacerbations, le déclin consécutif de la fonction respiratoire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]), et la dégradation de l'état de santé des patients.

Cette fréquence des exacerbations a donc une valeur pronostique. La prévention et le traitement précoce des épisodes d'exacerbations tiennent une place centrale dans la prise en charge des patients car ils améliorent les résultats en termes de mortalité évitable[102].

Dans les recommandations du GOLD 2011, les malades à risque de survenue d'autres exacerbations est la présence de deux exacerbations dans l'année précédente, ou bien un antécédent d'une exacerbation ayant conduit à l'hospitalisation, ce seuil est bien soutenu [103, 104]



**Figure 6 : Classification ABCD du GOLD , étape A :classer le malade en fonction du VEMS , et les symptômes, étape B : classification en fonction du nombre d'exacerbation, et notion d'hospitalisation dans l'année précédente.**



La classification du malade est basée sur la combinaison des trois items évalués ; les symptômes comprenant le score mMRC de la dyspnée et le score CAT, le degré de l'obstruction bronchique et les antécédents de survenue d'exacerbation ou d'hospitalisation.

#### **VI.2.5-Définition de différents groupes dans les recommandations GOLD 2011:**

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

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

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

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

#### **VI.2.6-Les limites des recommandations GOLD 2011 :**

La publication des recommandations GOLD 2011, a suscité beaucoup de débats et d'interrogations de la part des praticiens et des sociétés savantes. Le problème se pose essentiellement dans la complexité pour son application en pratique courante, et aussi par rapport aux méthodes d'évaluation proposées.

Dans les pays européens, La classification recommandée par le comité GOLD depuis 2011 ne semble pas faire l'unanimité. S'il existe un réel progrès par rapport à la classification antérieure du fait de la prise en compte de critères cliniques, de la qualité de vie et du nombre d'exacerbations, des critiques ont été émises concernant le choix de certaines échelles et les recommandations thérapeutiques non basées sur des études prospectives avec un fort niveau de preuve [<sup>105</sup>].

La classification en groupes A, B, C, D pose plusieurs problèmes et questions [<sup>106</sup>] ;

-D'autres outils peuvent être utilisés pour évaluer la dyspnée ou l'impact de la BPCO.

-Les seuils MRC et de CAT ne reposent pas sur des preuves scientifiques ;



-La concordance entre MRC et CAT est faible

-les comorbidités ne sont pas directement prises en compte, alors qu'elles représentent une source importante de morbidités et de mortalités chez les malades atteints de BPCO ;

-Le tableau proposé par le comité GOLD intègre trois critères présentés en deux dimensions, ce qui est source de complexité pour l'utilisateur.

-Surtout, l'utilisation de cette classification pour déterminer les indications thérapeutiques est complexe et aboutit à des recommandations dont certaines ne reposent sur aucune preuve scientifique.

Des études ont été menées pour comparer les deux classifications du GOLD 2007 et GOLD 2011, qui ont concerné essentiellement la capacité d'évaluation des facteurs pronostiques dans l'évolution de la BPCO.

Peter Lange en 2012<sup>[39]</sup>, a réalisé une étude portant sur 6628 atteints de BPCO dans une région de Copenhague. Les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 4,3 ans, durant laquelle ont été relevés ; les exacerbations de BPCO, les hospitalisations et la mortalité.

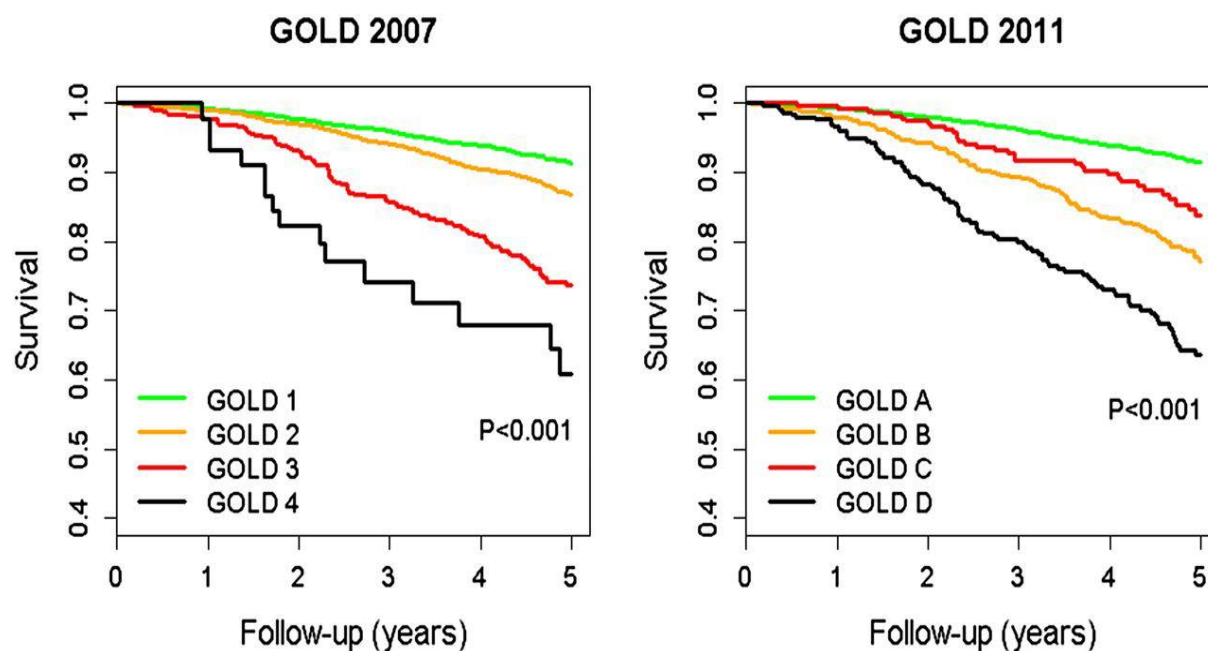
Les pourcentages de sujets ayant eu une exacerbation de la BPCO au cours de la première année d'observation étaient de 2,2% dans le groupe A, de 5,8% dans le groupe B, de 25,1% dans le groupe C et de 28,6% dans le groupe D.

Les taux de mortalité à un et à trois ans étaient de 0,6 et 3,8% respectivement dans le groupe A, 3,0 et 10,6% dans le groupe B, 0,7 et 8,2% dans le groupe C et 3,4 et 20,1% dans le groupe D.

Les groupes B et D, étaient caractérisés par une sévérité plus élevée de la dyspnée que les groupes A et C, présentaient cinq à huit fois plus de mortalité par maladie cardiovasculaire et cancer que les groupes A et C (tableau 5).

Les auteurs ont conclu que la classification du GOLD 2011 était bien adaptée pour identifier les sujets individus à risque d'exacerbation. Étonnamment, le groupe B, caractérisé par un score mMRC de dyspnée plus sévère, avait une survie significativement plus faible que le groupe C, malgré un niveau d'obstruction bronchique évalué par le VEMS moins sévère (figure 7).

Compte tenu des résultats, les mêmes auteurs ont suggéré que ce groupe mérite une attention particulière, car le pronostic pourrait être causé par une comorbidité cardiovasculaire ou un cancer, nécessitant une évaluation et un traitement adapté <sup>[39]</sup>.



**Figure 7 : courbes de survie Kaplan-Meier selon la classification gold 2007 et GOLD 2011<sup>(39)</sup>**

**Tableau 5: la distribution des malades selon la classification GOLD 2006 et GOLD 2011**

GOLD 2006					GOLD 2011				
	1	2	3	4		A	B	C	D
	(n = 3,306)	(n = 2,851)	(n = 426)	(n = 45)	P Value	(n = 5,126)	(n = 936)	(n = 271)	(n = 292)
Sexe M, %	46	48	52	60	0.012	48	44	49	50
Age, (SD)	66 (12)	66 (11)	70 (9)	68 (9)	<0.001	65 (11)	71 (11)	69 (10)	72 (9)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	25.2 (3.9)	25.8 (4.4)	25.5 (4.9)	25.7 (4.6)	<0.001	25.2 (3.9)	27.3 (4.8)	24.9 (3.9)	26.1 (5.2)
FEV <sub>1</sub> , %pred (SD)	94.7 (11.3)	67.8 (8.1)	42.6 (5.1)	24.6 (4.6)	NA	83.8 (16.3)	74.2 (16.3)	51.8 (19.5)	43.3 (14.7)
mMRC ≥ 2, %	9.3	23.2	52.8	82.2	<0.001	0	100	0	100
Non tabagique, %	26.0	13.6	7.0	4.7	<0.001	21.2	14.9	11.3	6.3
tabagiques, %	32.5	47.9	50.4	39.5	<0.001	39.5	41.2	55.1	38.8
Sedentarité, %	6.5	11.9	18.9	22.2	<0.001	6.9	20.9	9.0	24.6
Aucune exacerbation dans l'année, %	97.5	96.6	87.8	80	<0.001	98.7	97.8	72.0	72.9
2 exacerbations ou plus dans l'année, %	1.4	1.7	6.8	11.1	<0.001	0	0	25.1	20.7
Aucun traitement inhalé, %	4.2	12.1	36.6	55.6	<0.001	5.4	19.6	18.8	52.5
On LABA, LAMA, or ICS, %	2.9	8.3	30.0	51.1	<0.001	3.6	13.7	15.5	43.4
Cardiopathies ischémiques, %	7.8	10.8	15.5	13.3	<0.001	7.0	20.7	10.3	19.3
IDM %	3.1	5.3	8.7	8.9	<0.001	3.3	8.2	6.3	10.2

BMI = body mass index; GOLD = Global Initiative for Obstructive Lung Disease; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting  $\beta_2$ -agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; mMRC = modified Medical Research Council scale; NA = not applicable.

L'étude GenKOLS, a fixé pour objectif d'évaluer la capacité prédictive du GOLD 2011 par rapport au GOLD 2007, 912 patients atteints de BPCO âgés de 40 à 91 ans ont été cliniquement examinés. Les patients ont répondu aux questionnaires et ont effectué des tests fonctionnels pulmonaires sur une période s'étalant de 2003-2005.

La population a été suivie pendant 8 ans en relevant le nombre et les causes d'hospitalisation (toute cause, causes respiratoires), ainsi que les causes de mortalité (toute cause, causes respiratoires et causes cardiovasculaires).

Les résultats étaient comme suit : 20% des patients ont été classés dans le groupe A (léger) GOLD 2011, 30% dans le groupe B, 6% dans le groupe C et 44% dans le groupe D (très sévère).

Les patients du groupe D de GOLD 2011 présentaient des odds ratio de 4,1 (IC95%, 2,5-6,7), 9,6 (IC 95%, 3,4-27,0) et 3,0 (IC 95%: 0,7-13,2) par rapport au groupe A pour les causes de mortalités, respectivement ; toutes causes, causes respiratoires et cardiovasculaire. Les odds ratio étaient de 3.8 (IC 95%, 2.4-5.9) et 13.0 (IC 95%, 6.6-25.6) pour les hospitalisations de toutes causes et respiratoires, respectivement.

Les associations étaient similaires pour le GOLD 2007, les auteurs savaient conclu que La capacité prédictive de GOLD 2011 n'a pas différé de façon significative de GOLD 2007 en termes d'hospitalisations et de mortalité .les auteurs ont rattaché ces résultats à la complexité de l'utilisation des recommandations GOLD 2011.

#### **VI.2.7-Les recommandations GOLD 2017 :**

Le rapport 2017 sur la Stratégie mondiale pour le diagnostic, la prise en charge et la prévention de la BPCO (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prévention of COPD 2017 Report), représente la troisième révision du document initial de la GOLD publié en 2001. Dans un objectif de simplification, ce document ne prend plus en compte que l'historique d'exacerbations, beaucoup plus associé au risque futur que la fonction respiratoire

Cette classification prend en compte uniquement le stade de la dyspnée, le score CAT de la qualité de vie et l'historique des exacerbations.

L'évaluation de la sévérité spirométrique est toujours recommandée en raison de sa valeur pronostique, son importance pour vérifier la symptomatologie, et son indication pour poser un traitement non médicamenteux<sup>[107]</sup>.

## VII-LES COMORBIDITES DANS LA BPCO :

### VII.1-Le lien entre BPCO et les comorbidités :

L'existence d'une comorbidité chez les malades atteints de BPCO intervient à toutes les étapes de sa prise en charge, allant du diagnostic jusqu'à la thérapeutique.

Le diagnostic de la BPCO repose sur trois éléments principaux, dont chacun pourrait être affecté par la coexistence d'une comorbidité<sup>[108]</sup> :

Premièrement, nous retrouvons dans l'histoire de la maladie, une symptomatologie chronique en rapport avec une obstruction des petites voies aériennes ; toux, expectoration, dyspnée d'effort et sifflements .Certaines pathologies extra pulmonaires peuvent mimer la même symptomatologie telle que l'insuffisance cardiaque, une cyphose ou obésité. D'autant plus qu'elles sont très fréquentes chez le sujet âgé<sup>[108]</sup>.

En second lieu, la notion d'exposition à des facteurs environnementaux tel que les gaz toxiques, vapeurs et la fumée du tabac est retrouvée chez la majorité des malades et est responsable d'un état inflammatoire chronique .Chez une faible proportion de malades, la BPCO est en rapport avec déficit en alpha antitrypsine avec antécédents familiaux de BPCO. Le tabac est le facteur de risque principal induisant cette inflammation chronique, mécanisme physiopathologique principal de la BPCO<sup>[108]</sup>.

Par ailleurs d'autres pathologies partagent les même facteurs de risques ; le tabac et l'inflammation chronique comme l'athérosclérose et le cancer .Elles sont plus fréquentes chez les fumeurs avec BPCO que chez les fumeurs non BPCO.

Troisièmement, la confirmation de la BPCO doit être apportée par l'existence d'un trouble ventilatoire obstructif après broncho dilatation à la spiromètre. La technique utilisée est effort dépendante et doit être reproductible, qui pourrait être ardue, du fait de la coexistence d'une fatigabilité musculaire. Le rapport VEMS/CVF pourrait être élevé, en situation de trouble ventilatoire restrictif associé, en rapport avec une obésité, ou déformation squelettique associées<sup>[108]</sup>.

La question est de savoir si ces comorbidités sont une conséquence des anomalies pathogéniques qui caractérisent la BPCO, ou leur coexistence est simplement liée à l'âge.

Eclipse, est une étude de cohorte observationnelle longitudinale, ayant pour objectif de définir les phénotypes et de définir les bio marqueurs ou paramètres génétiques prédictifs de la progression de la BPCO. L'hypothèse émise est que l'inflammation systémique est le facteur principal reliant les comorbidités à la BPCO.

Des taux élevés de fibrinogène circulants sont relevés lors de la présence de comorbidités. Avec particulièrement, augmentation des taux d'IL-6, IL-8 et CCL 18 en présence de cardiopathie, d'hypertension et de diabète [109]. Les types et les taux des marqueurs de l'inflammation étaient différents dans toutes les comorbidités .

Ces résultats avaient conduit à la conclusion que l'inflammation systémique est un mécanisme potentiel unissant BPCO et comorbidités.

### VII.2-Prévalence des différentes comorbidités :

Il existe une fréquence significativement plus élevée pour la majorité des comorbidités retrouvées chez les patients BPCO par rapport aux individus sans BPCO après ajustement pour l'âge et les facteurs de risque [110, 18, 111].

Dans une étude qui a sélectionné 200 patients atteints de BPCO parmi de 1 522 patients dans un centre de soins , Mapel et al ont indiqué que la cohorte de BPCO avait en moyenne 3,7 de comorbidités contre 1,8 chez les sujets témoins et seulement 6% des patients atteints de BPCO ne présentait aucune autre pathologie chronique[112].

Van Manen et al ont rapporté que plus de 50% des 1.145 patients atteints de BPCO avait 1 à 2 comorbidités, 15,8% avaient 3 à 4 comorbidités, et 6,8% avaient 5 ou plusieurs maladies concomitantes[113].

Dans la majorité des études, une relation significative à été retrouvé entre la BPCO et les comorbidités suivantes :[110]

- les pathologies cardiovasculaires : cardiopathies ischémiques, accidents vasculo cérébrales, les artériopathies périphériques, l'insuffisance cardiaque, hypertension pulmonaire, les arythmies, l'hypertension artérielle
- les maladies des voies respiratoires : syndrome apnée hypopnée obstructive du sommeil, les pneumonies, fibrose pulmonaire
- les maladies métaboliques : syndrome métabolique, diabète type II , dyslipidémie

- les maladies hématologiques/coagulopathies : polyglobulie secondaire, anémie, embolie pulmonaire
- les pathologies musculo-squelettique : dysfonction musculaire, atrophie musculaire, ostéoporose
- les maladies gastro-intestinales : reflux gastro œsophagien, l'ulcère peptique, la cirrhose
- maladies rénales : dysfonctionnement rénal
- maladies psychiatriques : dépression, anxiété
- les néoplasies : poumon, œsophage, pancréas, et tous les autres cancers.

Par ailleurs, leurs prévalences diffèrent amplement en fonction des séries <sup>[14]</sup>(Tableau 6).les cardiopathies, l'hypertension artérielles et le diabète sont les plus fréquemment retrouvés dans la majorité des études.

**Tableau 6 : La prévalence des différentes comorbidités chez les patients BPCO**

Etudes	Mapel et al <sup>112</sup>	Van Manen et al <sup>113</sup>	De Miguel et al <sup>115</sup>	Sidney et al <sup>116</sup>	Carrasco et al <sup>117</sup>
Nombre de patients	200	1.145	568	45.966	10.711
Artériopathie	22	36	–	–	–
Cardiopathie	65	13	7,9	18	18,8
HTA	45	23	24,3	18	47,7
Diabète	12	5	12,5	2	16,9
Dyslipidémie	–	–	–	9	41,3
Dépression	17	9	–	–	19,5
GI	32	15	11,4	–	17,4
Cancer	18	6	–	–	–
Ostéoporose	–	–	–	–	–

### VII.3-La prévalence des comorbidités dans l'étude Breathe :

Un volet de l'étude Breathe s'est intéressé à évaluer la prise en charge des événements aigus de la BPCO dans les différents pays du MENA, a savoir les moyens thérapeutiques et les modalités d'hospitalisation des exacerbations.

Parallèlement, les facteurs de risques de survenue d'exacerbations ont été recherchés ; à savoir les comorbidités, les symptômes cliniques, les antécédents médicaux, la qualité de vie, et les moyens de prise en charge de la maladie.

Des questionnaires ont été utilisés pour le recueil des données, la population comportait 1392 sujets (Algérie n= 105) ,les trois quarts (75.6%) étaient de sexe masculin (49.5% d'hommes en Liban , 96,2% en Algérie ) .

Environ la moitié (49,4%) de la population étudiée présentait une comorbidité. Les informations concernaient les comorbidités cardiovasculaires, le diabète et l'asthme. Leur prévalence variait considérablement d'un pays à un autre, allant de 26,7% au Pakistan à 64,3% en Jordanie .la proportion des sujets ayant déclaré avoir des maladies cardiovasculaires était de 24,7%, de 17,8% pour le diabète et 7,1% pour l'asthme.

Les résultats observés dans l'étude Breathe étaient similaires à ceux rapportés dans d'autres études, réalisés aux états unis et en Europe (tableau 7).



**Tableau 7 : Prévalence des comorbidités chez les BPCO dans la région du MENA<sup>[118]</sup>**

	<b>Algérie</b>	<b>Egypte</b>	<b>Jordanie</b>	<b>Liban</b>	<b>Maroc</b>
<b>Age Group</b>	<b>105</b>	<b>172</b>	<b>140</b>	<b>111</b>	<b>77</b>
40-49	26 (24.8%)	68 (39.5%)	64 (45.7%)	34 (30.6%)	36 (46.8%)
50-59	42 (40.0%)	61 (35.5%)	36 (25.7%)	38 (34.2%)	22 (28.6%)
≥60 ans	37 (35.2%)	43 (25.0%)	40 (28.6%)	39 (35.1%)	19 (24.7%)
<b>Sexe</b>	<b>105</b>	<b>172</b>	<b>140</b>	<b>111</b>	<b>77</b>
Masculin	101 (96.2%)	149 (86.6%)	117 (83.6%)	55 (49.5%)	72 (93.5%)
Feminin	4 (3.8%)	23 (13.4%)	23 (16.4%)	56 (50.5%)	5 (6.5%)
<b>Tabagisme</b>	<b>101</b>	<b>111</b>	<b>126</b>	<b>85</b>	<b>77</b>
fumeurs actuels	49 (48.5%)	69 (66.2%)	84 (66.7%)	61 (71.8%)	47 (61.0%)
Ex-fumeur	52 (51.5%)	42 (37.8%)	42 (33.3%)	24 (28.2%)	30 (59.0%)
<b>Comorbidities</b>	<b>105</b>	<b>172</b>	<b>140</b>	<b>111</b>	<b>77</b>
Ne savent pas	60 (57.1%)	73 (42.4%)	50 (35.7%)	41 (36.9%)	34 (44.2%)
Cardiovasculaire	21 (20.0%)	53 (30.8%)	47 (33.6%)	40 (36.0%)	11 (14.3%)
Diabète	11 (10.5%)	39 (22.7%)	34 (24.3%)	30 (27.0%)	8 (10.4%)
Asthme	4 (3.8%)	6 (3.5%)	7 (5.0%)	10 (9.0%)	1 (1.3%)
Aucune comorbidité	45 (42.9%)	99 (57.6%)	90 (64.3%)	70 (63.1%)	33 (55.8%)
<b>Etat de santé</b>	<b>102</b>	<b>172</b>	<b>140</b>	<b>111</b>	<b>77</b>
Excellent	0 (0.0%)	9 (5.2%)	11 (7.9%)	10 (9.0%)	1 (1.3%)
bien	50 (40.0%)	66 (38.4%)	81 (57.9%)	44 (39.6%)	42 (54.5%)
moyen	44 (43.1%)	76 (44.2%)	36 (25.7%)	40 (36.0%)	26 (33.8%)
mauvais	8 (7.8%)	21 (12.2%)	12 (8.6%)	17 (15.3%)	8 (10.4%)

#### VII.4-L'impact des comorbidités sur la BPCO :

Les dernières directives du GOLD envisagent de classer les malades dans une combinaison croisée de deux dimensions distinctes ; la première relative à la symptomatologie évaluée par le score m MRC de la dyspnée et le score CAT de la qualité de vie. La seconde est relative au risque, évalué par l'obstruction bronchique et la fréquence des exacerbations.

Cependant, du fait de la grande hétérogénéité de la BPCO, les malades se trouvent très différents quand à l'évaluation du risque, étant donné que cette évaluation diffère qu'il s'agit de la sévérité de l'obstruction bronchique ou bien de la fréquence des exacerbations.

Même les exacerbations présentent des niveaux de gravité, de présentation et d'aspects évolutifs très variables d'un malade à un autre.

A cela, se surajoute le fait que les patients peuvent présenter des symptômes et risque évolutif indépendants de la BPCO, mais en relation avec les comorbidités<sup>[119]</sup>.

La présence de comorbidités est peut être l'un des facteurs de risque les plus importants. Elles contribuent individuellement, à la sévérité globale de la BPCO<sup>[120, 121]</sup>.

Les comorbidités ont un impact majeur sur la qualité de vie(1), augmentent le risque de certaines causes de mortalité [Error! Bookmark not defined., <sup>122</sup>,10] .elles sont les principales causes d'hospitalisation, en particulier les pathologies cardiovasculaires et le cancer[Error! Bookmark not defined., <sup>123</sup>].

Elles sont des caractéristiques importantes à connaître chez tout malade, quelque soit le stade ou le grade de sévérité de la BPCO.

Bien que la prévalence des comorbidités varie avec les différents stades de la BPCO, les données disponibles ne montrent pas d'association entre les comorbidités et les différents groupes<sup>[124]</sup>.

La dyspnée, la qualité de vie, les exacerbations et les comorbidités telles que l'insuffisance cardiaque chronique et la dépression sont nettement différentes chez les sujets avec la même classification GOLD, ce qui souligne encore la nécessité d'une évaluation multidimensionnelle des patients atteints de BPCO<sup>[122]</sup>.

Les comorbidités cardiovasculaires sont les plus fréquentes chez le BPCO [Error! Bookmark not defined., 10,8 ,<sup>125</sup>]Les études épidémiologiques réalisées par le LHS (Lung Health

Study)ont révélé que les causes cardiovasculaires représentaient 42% des premières hospitalisations et 44% des secondes hospitalisations des patients ayant une BPCO légère tandis que les causes respiratoires représentaient seulement 14% des hospitalisations [10].

L'hypertension semble être la comorbidité cardiovasculaire la plus prépondérante [Error! Bookmark not defined.,8] parmi tous les stades GOLD<sup>[124]</sup>.

Les patients atteints de BPCO présentent un risque accru de mortalité cardiovasculaire, notamment pour les sujets présentant une fibrillation auriculaire / flutter, une insuffisance cardiaque congestive et une coronaropathie [8].

En outre, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est beaucoup plus élevée chez les patients qui présentent une exacerbation et est la principale cause d'hospitalisation et de décès chez les patients atteints de BPCO<sup>[125]</sup>.

En 2005, Anthonisien et coll ont analysé les causes de décès après 14,5 ans de suivi chez les patients inclus dans la Lung health Study ; un protocole testant initialement une procédure de sevrage tabagique chez des sujets volontaires<sup>[126]</sup>.A l'inclusion, les patients de cette étude avait une BPCO modérée, les principales causes de mortalité étaient les maladies cardiovasculaires (dont les coronaropathies) et les cancers ; l'atteinte respiratoire n'était responsable que d'une minorité de décès.

L'étude TORCH ; essai clinique randomisé testant l'efficacité des associations fixes (fluticasone/salmétérol) ou chacune de ses molécules versus placebo sur la mortalité des patients atteints de BPCO modérés a sévères. L'objectif secondaire de l'étude est de déterminer les causes de décès .Sur 6184 patients inclus dans cette étude et suivis 3 ans, 911 patients sont décédés. 35% sont liés à l'atteinte respiratoire, les 2 tiers des décès sont dus aux pathologies cardiovasculaires et les cancers. <sup>[126]</sup>

#### *VII.5-La place des comorbidités dans les recommandations GOLD :*

Les comorbidités ne sont pas évaluées dans la classification ABCD, mais un petit chapitre est consacré pour évoquer l'intérêt de rechercher et de prendre en charge les comorbidités, d'où la prévalence est indépendante du degré de l'obstruction bronchique.

Par ailleurs, il est très probable que les patients très symptomatiques appartenant au groupe B et D, présentent des comorbidités pouvant présenter la même symptomatologie que la BPCO, notamment les pathologies cardiovasculaires <sup>[127]</sup>.

Compte tenu du fait que les maladies cardiovasculaires pourraient avoir un impact clinique différent sur la BPCO, les nouvelles révisions du GOLD 2015 proposent de considérer quatre entités distinctes au sein de la maladie cardiovasculaire : la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire et l'hypertension.

## VIII-LES PHENOTYPES DANS LA BPCO :

### *VIII.1-Le concept phénotype dans la BPCO :*

Les directives du GOLD ont évolué d'une approche unidimensionnelle vers une approche tridimensionnelle, additionnant aux stades de la sévérité bronchique les symptômes et les exacerbations, ce qui permet de définir 4 groupes. Quoi qu'il en soit, le GOLD propose le même traitement au sein de chaque «groupe» pour tous les patients.

Cependant, la BPCO est une maladie hétérogène dans sa présentation [128]. Elle entraîne aussi une inflammation systémique qui contribue aux effets systémiques de la maladie et aux multiples comorbidités (cardio-vasculaires, ostéoporose, dépression, diabète...). Ainsi, certains patients seront davantage atteints d'emphysème ou de bronchite chronique, d'autres présenteront plutôt des manifestations extra pulmonaires.

Le concept phénotype a été proposé dans la BPCO, pour mieux cibler cette hétérogénéité, qui rend compte de la grande diversité clinique pour le même stade d'obstruction bronchique.

Le phénotype définit l'ensemble des caractéristiques physiques et physiologiques d'un individu, résultant de son génotype et de son environnement. Récemment, certains ont proposé une autre définition, moins descriptive que celle basée sur des données structurelles et fonctionnelles observables, mais qui prend, en outre, en considération, des informations pronostiques ou thérapeutiques [129].

Ces auteurs définissent ainsi le phénotype, en particulier dans la BPCO, comme suit : «un simple attribut, ou une combinaison d'attributs de la maladie, qui décrit des différences entre les individus souffrant de BPCO et qui se rapporte à des résultats médicalement significatifs (symptômes, exacerbations, réponse au traitement, progression de la maladie, ou mort)».

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le nombre et la définition des phénotypes dans la BPCO. Cependant, les premières définitions de la BPCO avaient distingué plusieurs

phénotypes, tels la bronchite chronique et l'emphysème [<sup>130</sup>, <sup>131</sup>], une distinction qui n'est plus reprise dans la définition du GOLD [<sup>132</sup>].

L'étude de cohorte ECLIPSE [<sup>133</sup>], a montré que le facteur prédictif le plus important d'une exacerbation aiguë de BPCO (EA-BPCO) à venir était des antécédents d'EA-BPCO, survenus pendant l'année qui a précédé et cela, quel que soit le stade de la BPCO.

Cette étude suggère aussi que l'«exacerbateur fréquent» ( $\geq 2$  EA-BPCO modérées à sévères par an) est un phénotype distinct de BPCO dont la prévalence augmente avec la sévérité de la maladie. De plus, parmi les patients ayant une BPCO modérée, 22% sont des exacerbateurs fréquents, alors qu'ils ne constituent pas une cible privilégiée pour les interventions visant à réduire les exacerbations.

Dans le phénotype mixte asthme-BPCO, les patients présentent à la fois des caractéristiques d'asthme et de BPCO [<sup>134</sup>].

Enfin, un dernier phénotype pourrait être le «BPCO systémique» avec des comorbidités significatives telles que l'obésité, les maladies cardio-vasculaires, le diabète ou l'inflammation systémique [<sup>135</sup>].

#### VIII.2-Approche mathématique des phénotypes dans la BPCO :

Étant donné que la définition clinique des phénotypes peut être liée à une interprétation subjective des données (approche observationnelle), certains ont proposé une approche mathématique ne s'appuyant pas sur des hypothèses, mais sur une analyse statistique. Il s'agit d'une analyse statistique appelé «cluster analysis» [<sup>136</sup>].

Le but de cette méthode est de grouper les individus en mesurant des caractéristiques variables, telles que les différences entre les groupes soient maximisées et, au sein des groupes, minimalisés.

A partir des données (fonction respiratoire, tolérance à l'effort, inflammation bronchique et systémique, allergie, symptômes, qualité de vie, statut nutritionnel, gaz artériel, scanner

thoracique) de 342 patients BPCO et de leur suivi sur 4 ans pour obtenir des données sur la morbidité et la mortalité, Garcia-Aymerich et coll [137] ont pu identifier trois phénotypes appropriés de BPCO :

a. la BPCO respiratoire grave qui a montré le statut le plus mauvais dans la plupart des domaines respiratoires et à la capacité d'exercice ;

b. la BPCO respiratoire modérée qui est caractérisée par un statut respiratoire plus légèrement atteint ;

3. la BPCO systémique qui a également un statut respiratoire plus légèrement atteint, mais révèle une plus forte présence d'obésité, de diabète et de maladies cardio-vasculaires, et a des niveaux plus élevés des marqueurs inflammatoires systémiques.

L'histoire naturelle des groupes a différencié, le groupe BPCO respiratoire grave ayant des hospitalisations plus fréquentes dues à la BPCO et une augmentation de la mortalité, tandis que le groupe BPCO systémique a plus d'admissions dues aux maladies cardio-vasculaires.

Ce concept de phénotypes qui a l'avantage de bien définir des sous groupes de BPCO, dans le but de mieux suivre l'évolution des malades et d'avoir une approche thérapeutique plus ciblée. De nombreuses recherches dans ce domaine sont toujours en cours.

## IX-LES EXACERBATIONS DE LA BPCO :

### *IX.1-Définition des exacerbations :*

Les exacerbations de la BPCO sont reconnues comme des épisodes d'aggravation des symptômes de la BPCO qui ont à la fois des conséquences à court terme et à plus long terme [138]. Ils sont associés à une augmentation du niveau de l'inflammation au niveau des voies aériennes, de l'inflammation systémique et également de l'hyperinflation dynamique conduisant aux symptômes classiques de l'exacerbation [139].

Les exacerbations de la BPCO sont des facteurs déterminants majeurs de l'état de santé des patients et sont des causes importantes d'hospitalisation et de décès. Elles sont le centre de la

prise en charge thérapeutique et ainsi, il ya eu beaucoup de progrès dans leur compréhension ces derniers temps.

La probabilité d'exacerbation augmente avec le stade GOLD et elle varie entre 0,7 et 0,9 exacerbation par an en cas de stade GOLD 2, entre 1,1 et 1,3 exacerbation par an en cas de stade GOLD 3 et entre 1,2 et 2,0 événements par an en cas de stade 4 [<sup>140</sup>,<sup>141</sup>,<sup>142</sup>].

Il a été également reconnu que chez la population de BPCO, certains patients sont particulièrement susceptibles à présenter plus d'exacerbations, et ces patients ont été appelés «exacerbateurs fréquents», contrairement aux patients ayant des exacerbations peu fréquentes qui connaissent peu d'exacerbations au fil du temps.

Le phénotype d'exacerbateur fréquent a maintenant été reconnu comme un phénotype majeur chez les patients atteints de BPCO et se manifeste à tous les stades de sévérité de la maladie.

Les exacerbations de la BPCO ont été définies comme étant des épisodes d'aggravation des symptômes et aussi comme un état de détérioration persistante des symptômes respiratoires en dehors de la variation quotidienne normale[Error! Bookmark not defined.].

Dans la cohorte BPCO de London [<sup>143</sup>], une exacerbation est définie comme une augmentation de deux Symptômes majeurs (soit dyspnée, augmentation de la purulence des expectorations ou augmentation du volume de crachats), soit un symptôme majeur et un symptôme mineur (toux, respiration sifflante, écoulement nasal, maux de gorge), prolongé pendant 2 jours ou plus.

L'utilisation d'une telle définition nécessite une certaine forme de surveillance quotidienne avec un journal ou un dispositif électronique, mais permet un compte complet de tous les événements.

Il a été démontré que les exacerbations sont souvent non rapportées et non traitées et que ces exacerbations non traitées affectent l'évolution de la BPCO [<sup>143</sup>,<sup>144</sup>,<sup>145</sup>].

Récemment, le dispositif EXACT-PRO ('EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool - Patient-Reported Outcome') a été développé comme un outil validé, utilisé par les patients pour rapporter les exacerbations de la BPCO et repose sur la détection des changements des symptômes et l'enregistrement des événements traités ou non traités [<sup>146</sup>]

.

Les études épidémiologiques et les essais cliniques ont souvent utilisé pour définir les exacerbations le recours aux soins ; qu'il s'agit de consultation, d'hospitalisation, le recours aux unités d'urgence et les modifications des moyens thérapeutiques.

Or ces méthodes d'évaluation restent incomplètes, car elles varieront selon les systèmes de santé avec possibilité de manquer des événements non traités. En outre, de nombreux patients atteints de BPCO sont lents à percevoir des symptômes d'exacerbation et ont donc tendance à ne pas signaler des exacerbations pour les prendre en charge.

Il convient également de noter que les exacerbations de BPCO peuvent mimer ou coexister avec d'autres affections comme la pneumonie, l'insuffisance cardiaque, le pneumothorax ou l'embolie pulmonaire. Il est donc important, en pratique clinique, de confirmer avec précision le diagnostic et d'exclure d'autres affections.

Ainsi, la définition précise du phénotype exacerbateur fréquent est problématique et représentera le nombre d'exacerbations pour un phénotype stable dans le temps.

L'analyse de la fréquence des exacerbations dans l'étude ECLIPSE a montré que lorsqu'un patient présente deux ou plusieurs exacerbations par année en 1 an, il a environ 68% de chance d'en avoir deux ou plus au cours de la troisième année [147]. Cependant, si les événements traités et non traités sont comptés, le taux d'exacerbation pour définir un phénotype stable sera plus important [18].

### **IX.2-Physiopathologie des exacerbations :**

#### **IX-2-1-Inflammation systémiques et bronchique :**

Au cours des exacerbations de la BPCO, l'inflammation systémique déjà existante chez le malade et l'inflammation au niveau des voies respiratoires liée à la maladie sont majorées [148, 149, 150, 151, 152, 153]. Une cascade inflammatoire libère des médiateurs inflammatoires, tels que les interleukines et les chémokines, qui recrutent et activent les cellules immunitaires.

On pense que cette cascade contribue aux dommages structuraux locaux responsables de la progression de la BPCO, mais provoque également une inflammation systémique avec des augmentations des protéines telles que le fibrinogène [150] et la protéine C réactive (CRP) [154].

Bien que le processus inflammatoire lors de l'exacerbation soit principalement neutrophile [155, 156], le nombre de tous les types de cellules inflammatoires dans la muqueuse bronchique est augmenté et le caractère inflammatoire est également influencé par le type du facteur



déclenchant de l'exacerbation. Par exemple, par rapport aux exacerbations provoquées par les bactéries, les virus semblent stimuler plus d'activité éosinophile [156, 157].

Les voies respiratoires des malades avec un phénotype exacerbateur fréquent semblent toutefois être le siège d'une inflammation accrue avec des niveaux plus élevés d'interleukine (IL) -6 et d'IL-8, même à l'état stable [148]. De même qu'on observe une augmentation de la CRP sérique au cours de leur période de récupération faisant suite à l'exacerbation [158], responsable de la persistance de leur inflammation même à l'état stable. Une augmentation de la CRP pendant la période de récupération est également associée à un court délai de survenue d'une autre exacerbation [158].

#### **IX-2-2-Les facteurs mécanique :**

L'obstruction des petites voies respiratoires de la BPCO s'accompagne d'une hyperinflation dynamique des poumons, ce qui constitue un facteur important de symptômes respiratoires, en particulier de dyspnée [159].

Au cours de l'exacerbation, l'inflammation des voies aériennes avec l'aggravation de l'obstruction bronchique, entraînent une hyperinflation dynamique supplémentaire avec un effort respiratoire accru, une charge cardiovasculaire, une surcharge musculaire inspiratoire et une insuffisance respiratoire potentielle [160].

Chez les patients atteints d'une obstruction bronchique sévère, l'hyperinflation est plus susceptible d'être présente même dans les cas de maladie stable et il peut y avoir une capacité réduite pour faire face aux exacerbations.

Les exacerbations pourraient être plus facilement déclenchées chez ces patients et ceci peut expliquer pourquoi une fréquence d'exacerbation plus élevée est observée chez les malades avec obstruction bronchique sévère.

#### **IX.3-Les étiologies des exacerbations :**

Les étiologies d'origine infectieuses sont les plus connues, virales ou bactériennes [161, 162]. La pollution atmosphérique est aussi impliquée. Les exacerbations d'origine virales sont associées à une inflammation systémique et bronchique très importante, avec une symptomatologie respiratoire marquée et un temps de récupération plus long [148, 150, 161]

### **IX-3-1 : Les facteurs génétique :**

Certains polymorphismes génétiques distincts semblent être liés à la fréquence d'exacerbation. Takabatake et ses collègues [163] ont rapporté qu'un polymorphisme nucléotidique unique dans le gène CCL-1, codant pour un facteur chimiotactique leucocytaire, était prédictif de la fréquence et de la gravité des exacerbations, tandis que la variation polymorphique de la protéine tensioactive B a également été liée à la fréquence d'exacerbation [164].

La déficience en lectine liée au mannose (MBL) est associée à la sensibilité aux infections respiratoires. D'autres recherches sont nécessaires pour approfondir cette question.

### **IX-3-2 :L'adhésion au traitement :**

La non adhésion au traitement peut être un autre facteur étiologique dans le développement du phénotype exacerbateur fréquent. Les facteurs liés à la non adhésion sont ; l'âge, la complexité du traitement, la nature du dispositif d'administration par inhalation, l'éducation du patient [165, 166, 167, 168] .

### **IX.4-L'impact des exacerbations dans la BPCO :**

#### **IX-4-1 : Le déclin de la fonction pulmonaire :**

Au cours des 15 dernières années, l'impact de la fréquence des exacerbations sur l'évolution de la BPCO est devenu de plus en plus évident. Les exacerbations étaient comme peu ou pas importantes.

Dans l'étude de Fletcher et al, menée sur 10 ans, aucune relation n'a été trouvée entre le déclin de la fonction pulmonaire et les infections pulmonaires [169].Cependant, leur cohorte de patients avait une obstruction limitée.

Chez les patients atteints de BPCO modérée à sévère, deux études ont d'abord montré que les exacerbations fréquentes accélèrent le déclin de la fonction pulmonaire.

Donaldson et ses collègues [170] ont signalé une diminution de 25% du VEMS (-32,1 mL / an contre -40,1 mL / an, P <0,05) chez les patients avec des exacerbations fréquentes.

Kanner et coll. [170] ont étudié des patients atteints de BPCO légère qui ont continué à fumer ; Dans ce groupe, les exacerbations étaient associés à une baisse du VEMS de moins 69,4 ml par an, comparativement à une baisse de moins de 55,9 ml par an. Des études

interventionnelles ou observationnelles plus poussées ont ensuite confirmé ces résultats et l'effet des exacerbations sur la progression de la maladie [<sup>171</sup>, <sup>172</sup>, <sup>173</sup>, <sup>174</sup>, <sup>175</sup>].

#### **IX-4-2-Impact sur la qualité de vie des patients :**

Depuis un certain temps, il est évident que les exacerbations fréquentes ont un impact profond sur la qualité de vie des patients atteints de BPCO.

Seemungal et ses collègues ont rapporté que les patients avec trois ou plus d'exacerbations par an (traités et non traités) présentaient une mauvaise qualité de vie, comparativement à deux ou plus d'exacerbations par an, mesurée avec le questionnaire respiratoire St. Georges (SGRQ) [<sup>143</sup>].

Récemment, d'autres mesures de la qualité de vie, comme COPD assessment test (CAT), ont montré un score plus faible chez les exacerbateurs fréquents, avec plus 2 exacerbations par an de 19,5 contre 16,8 chez les patients avec moins de 2 exacerbations par an [<sup>176</sup>].

Dans une autre étude ; l'impact des exacerbations évaluées par le SGRQ persiste aussi pendant un certain temps après l'événement, car les patients retrouvaient leurs état de base qu'au cours des six mois suivant l'exacerbation [<sup>177</sup>].

D'autres mesures d'évaluation montrent des taux d'amélioration plus rapides, chez les patients qui n'ont pas récidivé dans la suite d'une exacerbation, des améliorations significatives lors de l'utilisation du questionnaire Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) entre l'événement et 10 jours plus tard [<sup>178</sup>].

Les états de fatigue chroniques sont également évalués par l'échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue (FACIT-fatigue) scale , montrant une aggravation de la fatigue à l'exacerbation et une aggravation des scores avec une fréquence d'exacerbation croissante [<sup>179</sup>].

#### **IX-4-3-L'activité des patients :**

La faiblesse des muscles périphériques est associée à des exacerbations de la BPCO, s'est révélée plus faible trois jours après l'admission pour une exacerbation que 90 jours plus tard [<sup>180</sup>].

Une baisse importante de l'activité est également observée lors de l'exacerbation [181] et plusieurs facteurs peuvent contribuer : l'inactivité physique, le repos au lit, le statut métabolique, nutritionnel et inflammatoire et le traitement par les stéroïdes [182].

Les exacerbations semblent également avoir un effet permanent sur l'activité physique ; Les patients avec des exacerbations fréquentes ( $> 2,47$  par an) affichent une diminution plus rapide du temps à l'extérieur chaque jour de moins de  $0,17$  h / an ( $P < 0,011$ ) par rapport à une diminution de moins de  $0,10$  h / an qui se produit chez les exacerbateurs peu fréquents [181].

#### **IX-4-4-Les admissions hospitalières :**

Les patients ayant des antécédents d'exacerbations fréquentes sont ceux qui sont aussi les plus susceptibles d'être admis à l'hôpital.

Dans l'étude ECLIPSE, les patients atteints de la BPCO au stade 2 (VEMS 50% à 80%) avaient déjà un taux d'admission de 7% à l'hôpital pour les causes liées à l'exacerbation de la BPCO au cours de la première année de suivi. Avec une augmentation de 33% de patients admis au cours de l'année avec une BPCO au stade 4 (VEMS inférieur à 30% prédit) [147].

Il est prouvé qu'un retard de prise en charge thérapeutique d'une exacerbation entraîne des durées d'exacerbations plus longues et une plus grande chance d'admission à l'hôpital.

Ainsi, les patients doivent être informés pour pouvoir reconnaître les symptômes liés aux exacerbations et l'importance de l'intervention précoce [144].

#### **IX.5-La mortalité liée aux exacerbations :**

Il existe beaucoup de cas de mortalité due aux exacerbations de la BPCO, qui sont plus en rapport avec les comorbidités et les moyens thérapeutiques.

Les facteurs de risque pour la mortalité hospitalière incluent le cœur pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, œdème des membres inférieurs, l'âge, une saturation en oxygène  $< 86\%$ , la ventilation assistée et un faible indice de masse corporelle [183, 184].

Les exacerbations fréquentes sont également un facteur de risque indépendant de mortalité toutes causes confondues dans la BPCO [185], et chaque exacerbation hospitalisée aggrave la

progression de la maladie. Le risque de décès augmente jusqu'à cinq fois après la dixième admission par rapport à la première [186].

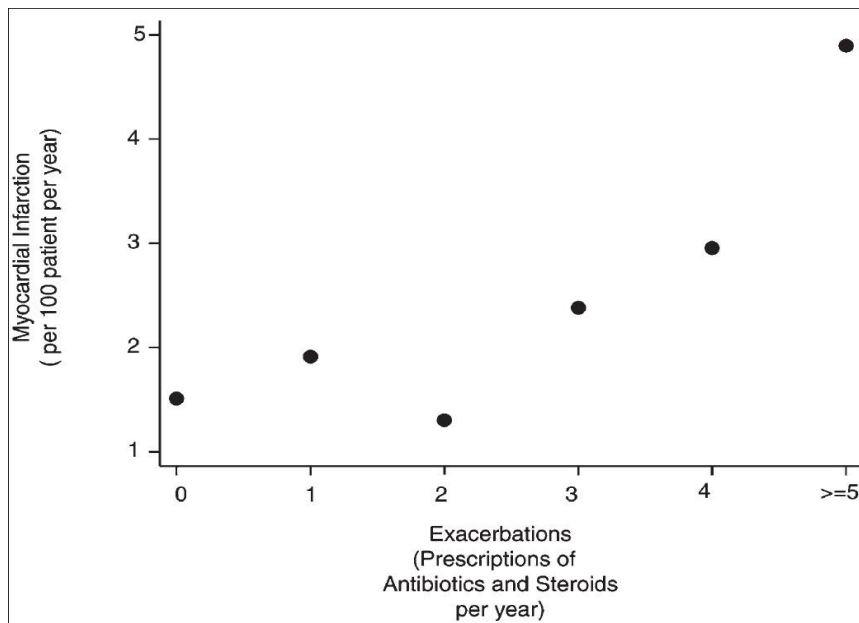
#### *IX.6-Les comorbidités cardiovasculaires et les exacerbations de la BPCO :*

Les exacerbations ont un impact profond et direct sur l'état cardiovasculaire des patients. Sur 242 patients hospitalisés pour exacerbation de la BPCO en Ecosse, 12% ont été jugés conformes aux critères universellement acceptés pour le diagnostic d'infarctus du myocarde avec troponine élevée et douleur thoracique ou électrocardiogramme (ECG) [187].

La période suivant une exacerbation semble être un risque particulièrement élevé. Dans l'essai UPLIFT de 4 ans, les risques relatifs(RR) d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été respectivement de 10.71, 3.20 et 2.31 chez 2 289 patients pendant les 180 jours suivant leur première exacerbation comparativement aux 180 jours précédents [188].

De plus, les données d'une vaste base de données d'observation au Royaume-Uni ont montré un risque accru de 2,27 fois d'infarctus du myocarde dans les 5 premiers jours après une exacerbation et un risque d' AVC de 1,26 fois plus élevé au cours des 49 premiers jours [189].

Les patients ayant subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral avaient une fréquence d'exacerbation annuelle plus élevée que ceux qui n'en avaient pas (Figure 8). L'embolie pulmonaire peut aussi être associée à des exacerbations de BPCO, bien que la prévalence déclarée d'embolie pulmonaire soit variable [190]. Cependant, les patients avec des exacerbations compliquées par l'embolie pulmonaire ont une survie plus faible [191, 192]



**Figure 8 : Taux annuel d'infarctus du myocarde par rapport au taux annuel d'exacerbation (défini sur la prescription de stéroïdes et d'antibiotiques simultanément).<sup>[189]</sup>**

## X-LES COMORBIDITES CARDIOVASCULAIRES :

### X.1-Le lien entre BPCO et comorbidités cardiovasculaires:

#### **X-1-1-L'inflammation systémique :**

Ces maladies ont en commun avec la BPCO de nombreux facteurs de risque, tels que leur association au vieillissement, à l'intoxication tabagique et à des prédispositions génétiques.

Il apparaît difficile d'établir un lien direct entre la BPCO et les maladies cardio-vasculaires, du fait de nombreux facteurs confondants. De plus, les conditions mécaniques ventilatoires de la BPCO, à savoir l'obstruction bronchique et l'hyperinflation en modifiant les pressions intra thoraciques, retiennent sur la fonction cardiaque et les échanges gazeux <sup>[19]</sup>. Ce retentissement pourrait majorer la dyspnée et la limitation à l'effort chez le malade atteint de BPCO<sup>[193, 194]</sup>.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le lien entre la BPCO et les comorbidités cardio-vasculaires soit la présence de cette inflammation systémique de bas grade chez les patients atteints de BPCO<sup>[195]</sup>.

L'inflammation systémique est aussi une caractéristique commune de la BPCO et de l'insuffisance coronarienne et plus généralement de l'athérosclérose.

Pinto-Plata et coll. ont mesuré la CRP par une méthode ultra-sensible de façon répétée sur une période de 18 mois<sup>[196]</sup>. Les patients atteints de BPCO ( $n = 88$ ) ont été comparés à des fumeurs sans BPCO ( $n = 33$ ) et à des sujets normaux non fumeurs ( $n = 38$ ).

Tous les patients ont été évalués en état stable (en dehors des exacerbations) et ont eu une épreuve d'effort cardiologique visant à éliminer la possibilité d'une coronaropathie latente. Cette étude indique que la CRP ultra-sensible est élevée chez les patients atteints de BPCO indépendamment de la présence d'une coronaropathie associée et du tabagisme <sup>[196]</sup>.

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse que l'élévation de la CRP explique, au moins en partie, la prévalence et la mortalité élevée liée aux pathologies coronariennes chez les patients atteints de BPCO.

Dans deux rapports récents, il n'a pas été mis en évidence de différences dans l'inflammation systémique de bas grade entre cinq groupes de comorbidités identifiées<sup>[197]</sup>, dont l'une était cardiovasculaire, ou les auteurs ont confirmé que la BPCO avec une composante inflammatoire, pouvait être un facteur de risque de maladie coronarienne<sup>[198]</sup>.

L'explication proposée est que cette inflammation est indirectement associée à un risque cardiovasculaire, influençant d'autres facteurs ou des comorbidités qui, à leur tour, vont augmenter la survenue de pathologies cardiovasculaires.

Les plaques d'athérosclérose présentent une inflammation avec infiltration cellulaire comparable à celle du poumon de la BPCO. De même, la CRP et le fibrinogène sont impliqués dans la formation des plaques <sup>[199]</sup>.

De plus, l'inflammation systémique de la BPCO, qui peut être quantifiée par la concentration sérique de la CRP, entraîne une dysfonction vasculaire avec perte de la vasodilatation dépendante de l'endothélium mais aussi de la vasodilatation indépendante de l'endothélium liée aux dérivés nitrés <sup>[200]</sup>.

La circulation pulmonaire constitue une cible vasculaire particulière et l'HTAP associée à la BPCO <sup>[201]</sup> relève de plusieurs mécanismes. D'une part, elle est la résultante de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Mais aussi, de la dysfonction endothéliale <sup>[202, 203]</sup>.

Des facteurs génétiques, comme les polymorphismes du gène de l'IL-6, contribuent à la prévalence et à la sévérité de l'HTAP dans la BPCO [203].

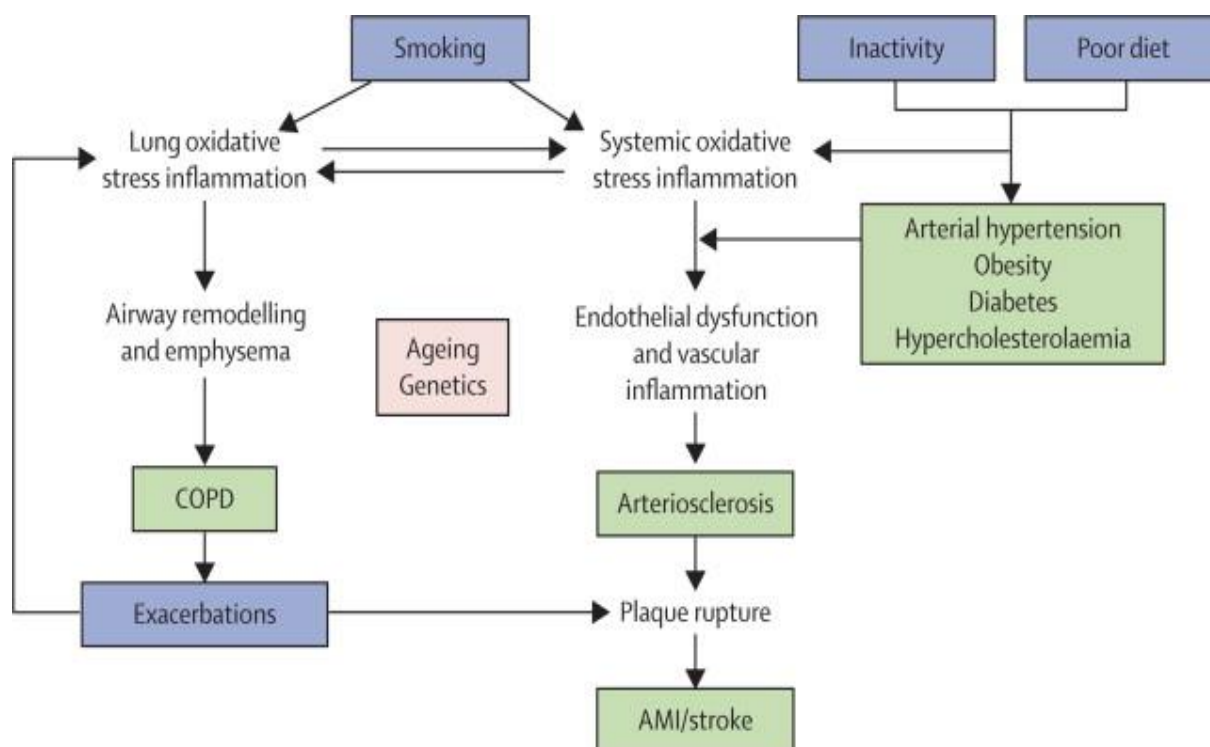
Sin et coll. ont étudié les causes de mortalité évaluées au bout d'une vingtaine d'années chez 1 861 patients inclus entre 1971 et 1975 dans l'étude NHANES et ayant eu une spirométrie à l'inclusion [204].

Les auteurs ont montré qu'un VEMS abaissé est un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire indépendant de l'âge, du sexe, et du tabagisme[204]. Cette donnée importante indique que le lien entre les pathologies cardio-vasculaires et la BPCO n'est pas uniquement expliqué par le vieillissement et le tabagisme.

Le risque de maladies cardio-vasculaires, en particulier d'infarctus du myocarde, est augmenté chez les patients ayant une inflammation systémique de bas grade, caractérisé par une élévation modérée de la *C-reactive protein* (CRP)[205].

Certains auteurs ont associés un indice de masse corporel élevé au risque de survenue de maladies cardiovasculaires. [206, 207, 13].





**Figure 9 : Lancet Respiratory Medicine, The relationships between COPD and cardiovascular comorbidities. Decramer, Marc, Prof; Janssens, Wim, MD. March, 2013.**

### **X-1-2-Le lien entre la sédentarité et le risque cardiovasculaires :**

En raison de leur essoufflement à l'effort, les patients atteints d'une BPCO deviennent de plus en plus sédentaires. L'inactivité physique constitue un facteur de risque reconnu de morbidité et de mortalité cardiovasculaires dans la population en général<sup>[208]</sup>.

La sédentarité pourrait être à l'origine de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez cette population de malades pulmonaires.

### *X.2- la prévalence des comorbidités cardiovasculaires :*

L'existence d'une association étroite entre la BPCO et les maladies cardiovasculaires requiert une attention particulière durant les quinze dernières années, parallèlement aux efforts consentis pour la compréhension des effets systémiques de la BPCO.

Deux grandes études se sont intéressées aux comorbidités cardiovasculaires dont la BPCO,

ARCS( Atherosclerosis Risk in Communities Study) Durant 1986–1989 et CHS (Cardiovascular Health Study) Durant 1989–1990.

Sur une population de malades atteints de BPCO, N = 20 296, âge supérieur à 44 ans, la prévalence de la maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral et cardiopathie ischémiques) était de 20 à 22%, comparativement à 9% chez les sujets sans COPD [13].

Comme c'était le cas chez les patients atteints de BPCO associé à un diabète ou à une hypertension, la présence d'une maladie cardiovasculaire exposait à un risque significativement plus élevé d'hospitalisation et de mortalité dans les 5 ans. Sans surprise, ce risque a été particulièrement plus élevé chez les patients aux stades III et IV du GOLD plutôt que ceux atteints de BPCO légère à modérée[13].

La BPCO multiplie le risque de survenue de maladies cardiovasculaires par un OR de 2,7 (IC 95%: 2,3-3,2). [209].

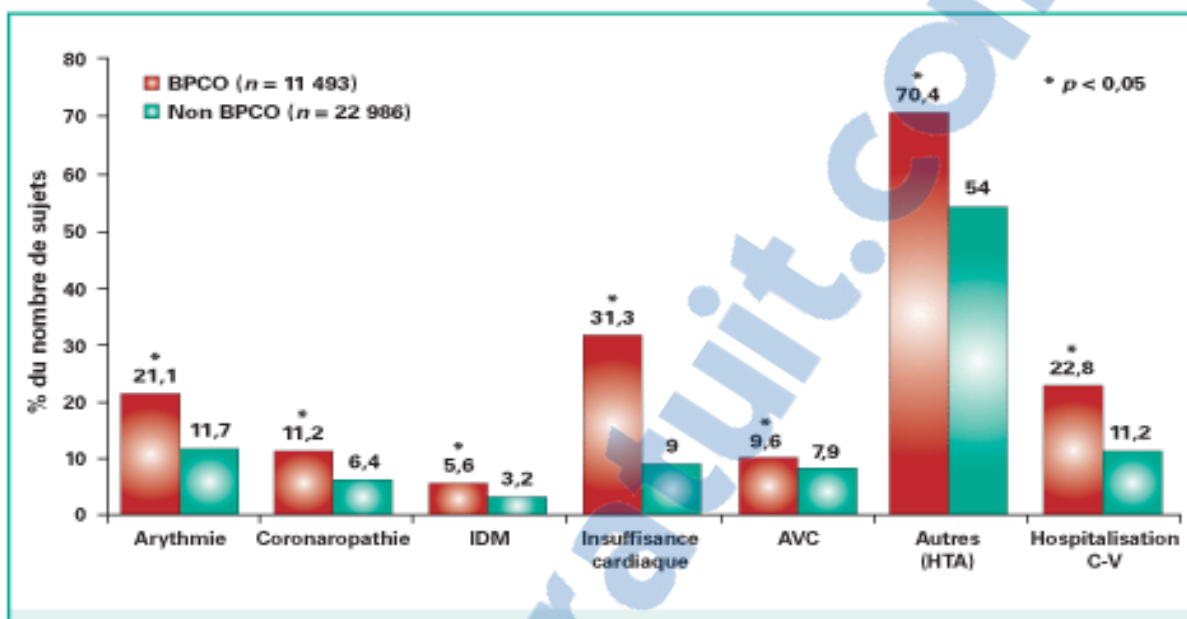
Holguin et coll. ont évalué la prévalence des pathologies cardio-vasculaires sur le registre global des patients hospitalisés aux États-Unis entre 1979 et 2001 en fonction de la présence d'une BPCO (identifiée sur les codages des hospitalisations en diagnostic principal ou associé)[210]. La prévalence de l'HTA était de 16,5 % vs 12,6 % du nombre total de sujets hospitalisés, des pathologies coronariennes 15 % vs 10,2 % et de l'insuffisance cardiaque 9,8 % vs 3,6 %, étaient plus importantes chez les patients atteints de BPCO.

Ces données étaient ajustées pour l'âge, mais l'absence d'ajustement en fonction du sexe et des habitudes tabagiques ne permet pas d'établir un lien direct entre la BPCO et la présence de comorbidités cardio-vasculaires.

Curkendall et coll. ont évalué la prévalence des maladies cardio-vasculaires chez les malades atteints de BPCO sur une cohorte rétrospective de patients de plus de 40 ans vus entre 1997 et 2000 au Canada[211].

L'analyse de ces données, ajustées sur l'âge et le sexe, montre une prévalence plus importante des maladies cardio-vasculaires chez les patients ayant eu un diagnostic de BPCO (défini par la prise régulière de bronchodilatateurs) (Figure 10).

Un biais majeur de cette étude est une consommation cumulée de tabac nettement plus importante dans le groupe de patients ayant une BPCO.



**Figure 10 : Risque de pathologies cardiovasculaires en fonction de la présence d'une BPCO.**

Dans une revue systématique avec méta analyse, dont l'objectif était de quantifier l'association entre les différentes pathologies cardiovasculaires et la BPCO, la recherche a inclut toutes les études de cas témoins appariés et études sur échantillon aléatoire de la population générale réalisées entre la période du 1 janvier 1980 et 30 avril 2015.

Les patients atteints de BPCO étaient plus susceptibles d'être diagnostiqués avec une maladie cardiovasculaire (odds ratio [OR] 2,46 ; IC 95% ( 2. 02-3. 00 ;  $p < 0,0001$ ), avec un risque de deux à cinq fois plus élevé pour les cardiopathies ischémiques, les troubles du rythmes, l'insuffisance cardiaque, et les maladies vasculaires périphériques.. De plus, les patients atteints de BPCO ont signalé plus fréquemment une hypertension (OR 1. 33, IC 95% 113-156,  $p = 0 0007$ )<sup>[212]</sup>,

Les associations entre la BPCO, ces types de maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires étaient généralement cohérentes entre les différentes études. L'âge, la qualité des études menés et les méthodes utilisés pour le diagnostic de la BPCO ont partiellement expliqué l'hétérogénéité.

Les différents types de comorbidités cardiovasculaires retrouvés dans la BPCO ne sont pas bien définis, mais sont inclus généralement ; les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, les maladies vasculaires périphériques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension et les infarctus du myocarde [<sup>213</sup>].

Finkelstein et al. mettent en évidence dans leurs études portant sur les maladies atteints de BPCO un risque significatif élevé pour la survenue de coronaropathies (OR 2.0, 95% CI 1.5–2.5), angor (OR 2.1, 95% CI 1.6–2.7), infarctus du myocarde (OR 2.2, 95% CI 1.7–2.8), accidents vasculaires cérébraux (OR 1.5, 95% CI 1.1–2.1), et l'insuffisance cardiaque (OR 3.9, 95% CI 2.8–5.5) [<sup>214</sup>].

Dans une étude de cas témoin de Lucas-Ramos et al portant sur 1200 sujets atteints de BPCO dont l'objectif est d'examiner les différentes comorbidités cardiovasculaires (avec ajustement pour l'âge et le statut tabagique), les auteurs rapportent un taux de prévalence élevé significative pour les cardiopathies ischémiques (12.5% versus 4.7%;  $p < 0.0001$ ), les accidents vasculaires cérébraux (10% versus 2%;  $p < 0.0001$ ), les pathologies vasculaires périphériques (16.4% versus 4.1%;  $p < 0.001$ ) comparativement au groupe contrôle .

Bien qu'il existe un certain nombre d'études sur la coexistence de maladies cardiaques et de BPCO chez les patients hospitalisés, cette relation n'a pas été décrite avec précision en population générale.

En particulier, les données sur la prévalence de la BPCO et de la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche sont rares.

P.Lange a utilisé les données de la quatrième phase de l'étude de Copenhague (Copenhagen City Heart Study ) [<sup>215</sup>], qui comprend 5 890 personnes avec des données sur les symptômes pulmonaires et cardiaques, les facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires, les examens fonctionnelles respiratoires, ECG et des antécédents médicaux pertinents.

Parmi les participants, un sous-groupe a été sélectionné au hasard constitué de 3 469 individus et a bénéficié d'une spirométrie et une échocardiographie. Les participants ont été classés en fonction de la BPCO en utilisant la stadification GOLD 2006.

La prévalence de la BPCO légère (stade GOLD 1) était de 5.7%, de 9,4% pour la BPCO modérée (stade GOLD 2) et de 2,5% pour la BPCO grave et très sévère (stades III et IV).

Les personnes atteintes de BPCO étaient plus âgées et présentaient une plus forte prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire.

Parmi les résultats écho cardiographiques, seule la présence d'hypertrophie ventriculaire gauche était significativement plus fréquente chez les personnes atteintes de BPCO (17,7%) que chez les participants non atteints de BPCO (12,1%), mais cette relation n'était plus significative après ajustement statistique pour l'âge et le sexe.

Dans la population générale, les sujets atteints de BPCO ont une prévalence plus élevée de maladies cardiovasculaires et un profil de risque cardiovasculaire défavorable par rapport aux personnes non atteintes de BPCO, mais ceci est principalement lié à un âge plus avancé parmi les participants atteints de BPCO<sup>[215]</sup>.

### *X.3- Effet protecteur des médications cardiovasculaires dans la BPCO :*

Le traitement des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension est donc une priorité pour les patients atteints de BPCO, en particulier les exacerbateurs fréquents, car certaines thérapeutiques ont un effet bénéfique dans l'évolution de la BPCO.

Ainsi, la prévention des événements cardiovasculaires implique habituellement des antiagrégants plaquettaires, des statines, des  $\beta$ -bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et il est prouvé qu'ils réduisent la mortalité dans la BPCO <sup>[216, 217, 218]</sup>.

Les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs semblent sûrs et bénéfiques dans la BPCO <sup>[219, 220]</sup> et peuvent aussi réduire les admissions suite aux exacerbations <sup>[221]</sup>.

L'héparine de bas poids moléculaire est efficace pour réduire le risque de thrombo-embolies veineuses chez les patients hospitalisés souffrant d'une maladie respiratoire <sup>[222]</sup> et doit être envisagée chez tous les patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO.

### *X.4-Les différentes comorbidités cardiovasculaires :*

#### **X-4-1-L'hypertension artérielle :**

L'hypertension est l'une des comorbidités les plus fréquentes chez les patients atteints de la BPCO, on rapporte une fréquence qui varie entre 40 et 60%.<sup>[13, 211]</sup>



A priori, c'est une pathologie très fréquente chez les sujets d'âge moyen, et chez les sujets âgés, mais elle est d'avantage retrouvée dans les cas de BPCO, elle peut être présente à tous les stades, dont la fréquence augmente avec la sévérité de l'obstruction bronchique.

L'analyse de Mannino des cohortes issus de l'ARIC et la CHS, sur plus de 20 000 personnes a révélé une prévalence de l'hypertension de 34% chez les sujets normaux, de 40% chez les patients en stade 1 de la BPCO, de 44% dans le stade II et de 51 % Dans les stades III et IV .

Le risque de survenue d'hypertension estimé par Odds Ratio est de de 1,4 dans l'étape GOLD II et de 1,6 dans les stades II et IV<sup>[13]</sup> .

Mais il n'existe pas d'association avec l'augmentation de la mortalité [8]. Elle est liée à un niveau élevée d'inflammation systémique observée dans la BPCO, et est corrélée a un score élevé de mMRC,à la limitation de l'activité physique à l'effort <sup>[223]</sup> et à l'obstruction bronchique <sup>[224]</sup> .

Les liens physiopathologiques de la BPCO et de l'hypertension ne sont pas encore bien décrits. Cependant, il semble possible qu'un vieillissement accéléré, une perte de tissu conjonctif et une raideur artérielle accrue puissent jouer un rôle.

L'hypertension et la BPCO deviennent beaucoup plus fréquentes avec l'âge. La raideur artérielle centrale est liée à la pression artérielle périphérique et est censée être l'un des principaux mécanismes conduisant à l'hypertension essentielle.

En particulier lorsque l'hypertension systolique est isolée. D'autre part, la raideur artérielle chez les patients atteints de BPCO est liée à l'importance de l'emphysème. L'hypertension est généralement asymptomatique et aucun impact n'a été décrit. Cependant, c'est un facteur de risque clé pour les maladies artérioscléreuses, les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et les arythmies cardiaques, et par conséquent ses séquelles peuvent avoir un impact profond sur les patients atteints de BPCO<sup>[108]</sup>.

#### **X-4-2-Les arythmies cardiaques et BPCO :**

Les arythmies cardiaques surviennent fréquemment chez les patients atteints d'une BPCO <sup>[225, 226, 227]</sup>. La prévalence déclarée des arythmies chez cette population de patients varie considérablement d'une étude à l'autre étant donné que la définition de la maladie, la sévérité

de celle-ci, la stabilité clinique des patients et les méthodes d'enregistrement utilisées pour mesurer la fréquence des arythmies diffèrent entre les études. Les arythmies associées à l'obstruction bronchique sont un intérêt de recherche de longue date.

L'électrocardiogramme (ECG) standard de repos sous-estime largement la fréquence des arythmies cardiaques ; la prévalence évaluée avec le monitoring électro cardiographique continu de type Holter est au moins trois fois plus élevée que la prévalence évaluée avec l'ECG de repos [227, 228, 229].

En effet, jusqu'à 84 % des patients atteints d'une BPCO cliniquement stable présentent une forme d'arythmie cardiaque au monitoring électro cardiographique alors que seulement 20 % de ceux-ci ont des arythmies à l'ECG de repos [227].

Les mécanismes à l'origine des arythmies cardiaques chez les patients atteints d'une BPCO ne sont pas complètement élucidés mais vraisemblablement multiples. L'hypoxémie diurne et nocturne [225, 230, 231], les altérations de l'équilibre acido-basique [232, 233], la prise de certains médicaments [234, 235] et l'interaction entre ces médicaments (sympathomimétiques, dérivés de la xanthine, digitale) pourraient contribuer à accroître l'incidence des arythmies cardiaques chez cette population de patients.

De surcroît, la présence d'un cœur pulmonaire ou d'une maladie coronarienne pourrait être reliée au développement des arythmies cardiaques chez ces patients [225, 236].

Depuis longtemps, l'hypoxémie figure parmi les facteurs qui pourraient occasionner des arythmies cardiaques chez les personnes ayant une maladie pulmonaire [225].

Une étude dans laquelle des patients BPCO cliniquement stables ont effectué deux monitorages électro cardiographiques de 24 heures, l'un à l'air ambiant et l'autre où ils respiraient 2 l/min d'oxygène par une canule nasale, a démontré que le supplément en oxygène permettait de réduire considérablement la fréquence des arythmies chez certains patients (diminution de plus de 25 % des extrasystoles ventriculaires) [237].

Une grande majorité des troubles du rythme observés chez les patients atteints de BPCO sont imputés à l'hypoxémie nocturne. Durant le sommeil, ces malades deviennent plus hypoxémiques [238, 239].

L'étude de Skwarski a démontré qu'il y avait une corrélation entre la fréquence des arythmies cardiaques et les déssaturations nocturnes chez deux groupes de patients BPCO (20 emphysémateux, 20 bronchitiques chroniques) cliniquement stables [231].

Dans cette étude, il a été effectué un monitoring électro cardiographique continu et un monitoring nocturne de la saturation en oxygène simultanément entre 21 heures et 9 heures durant deux nuits, l'une où les patients respiraient de l'air ambiant et l'autre où les patients respiraient de l'oxygène [231].

Les résultats ont démontré qu'il y avait une association significative entre les différents paramètres de la saturation, le nombre d'arythmies cardiaques et la sévérité de celles-ci pour les deux groupes de patients ; l'amélioration de la saturation pendant la nuit était associée à une diminution significative de la fréquence et de la sévérité.

En 1973, Hudson et al. Rapportent l'existence de variétés d'arythmies en rapport avec l'obstruction bronchique [240]. Plus récemment, au cours d'une étude ; 35,6% de malades BPCO ont bénéficié d'un enregistrement ECG Holter sur 24 heures , avait mis en évidence des arythmies ventriculaires complexes chez les sujets de plus de 68 ans [241] , qui étaient significativement associées à la sévérité de l'obstruction bronchique (52% contre 41%) et la survenue d'accidents coronariens (28% Contre 18%) [241].

#### **X-4-3-Les maladies coronariennes athérosclérotiques (MCAS) :**

La prévalence des MCAS chez les patients atteints d'une BPCO varie considérablement d'une étude à l'autre (15 à 25 %) (242, 243, 244). Cette variabilité est expliquée par le fait que dans chacune de ces études, les critères pour définir la population de patients BPCO sont variables de telle sorte qu'il n'est pas possible d'établir clairement la prévalence des MCAS chez ces patients.

La prévalence des MCAS asymptomatiques serait élevée (15 %) chez les patients atteints d'emphysème qui sont éligibles à une chirurgie de réduction du volume pulmonaire [245, 246].

La BPCO et les maladies coronariennes partagent un facteur de risque majeur commun, qui est le tabagisme. Il est important de reconnaître et diagnostiquer les symptômes des maladies coronariennes et pour évaluer les patients atteints de BPCO [247]. Dans certaines études portant



sur les dossiers médicaux des patients atteints de BPCO, les cas de maladie coronarienne non diagnostiqués atteignent 70% [248].

La coexistence de ces deux maladies aggrave le pronostic par rapport à chacune d'elles. Les deux maladies sont caractérisées par une inflammation chronique et une coagulopathie.

Le médiateur clé de cette inflammation dans la BPCO est probablement une élévation des taux de C-réactive protéine, qui non seulement maintiennent la broncho constriction, mais aussi augmentent le risque de maladie coronarienne[249]

.

#### **X-4-4-L'insuffisance cardiaque :**

L'insuffisance cardiaque constitue la première cause d'hospitalisation chez les malades atteints de BPCO[247]. Compte tenu que les signes et symptômes cliniques tels que la dyspnée, l'inflammation systémique, la dénutrition, le déconditionnement musculaire et l'incapacité fonctionnelle sont similaires pour la BPCO et l'insuffisance cardiaque, cette dernière pourrait ne pas être diagnostiqué chez les malades [250].

À ce propos, Rutten et coll. [250] ont démontré que 20,5 % des patients atteints d'une BPCO avaient une insuffisance cardiaque concomitante non diagnostiquée. L'échographie cardiaque et le dosage de NT proBNP pourraient être utiles afin de déceler la présence d'une insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'une BPCO. Néanmoins, ces examens ne font pas partie intégrante de l'investigation standard effectuée par les pneumologues chez les patients atteints d'une BPCO.

#### **X-4-5-L'accident vasculaire cérébral :**

La mortalité par accident vasculaire cérébral (AVC) augmente dans la BPCO par rapport à la population générale [251]. La présence d'une inflammation systémique chez ces patients pourrait contribuer à l'activation de l'endothélium vasculaire et le développement de la dysfonction endothéliale.

La déstabilisation de la plaque d'athérome est un risque accru d'accident vasculaire cérébral. Parmi les facteurs impliqués dans la pathogenèse de l'AVC ont été soulignés ; l'inflammation systémique, l'athérosclérose, le tabac, les infections à *Chlamydia pneumoniae*, les anomalies

d'échange gazeux, la polyglobulie, les troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'utilisation de stimulants du système cardio-vasculaire [<sup>252</sup>].

#### **X-4-6-Les thromboses veineuse profondes :**

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) sont 2 maladies fréquentes.

La BPCO est en soi un facteur de risque modéré de MVTE : les patients atteints ont en effet un odds-ratio compris entre 2 et 9 par rapport aux patients sans BPCO [<sup>253, 254</sup>]. Le risque de TVP est en moyenne augmenté de 30 %, chez les BPCO. Le cas typique est le patient immobilisé pour une pathologie infectieuse aiguë ou une exacerbation aiguë (EA) de BPCO. Les patients peuvent aussi être immobilisés pour une autre raison (chirurgie par exemple) et la BPCO agit alors comme un facteur de risque supplémentaire de MVTE

#### **X-4-7-L'hypertrophie ventriculaire gauche :**

Dans la BPCO, l'hypertrophie ventriculaire gauche peut être secondaire à une hypertension artérielle systémique, ou bien à une hypertension artérielle pulmonaire. Cette dernière induit des altération sur le mode de remplissage du ventricule gauche avec influence sur la pré charge du ventricule gauche qui peut avoir des implications thérapeutiques en cas d'utilisation de vasodilatateur en cas d'hypertension pulmonaire : car augmenter le débit sans augmenter la pression augmentera la charge du ventricule gauche, ce qui peut entraîner des conséquences graves, comme un œdème pulmonaire ou une hypotension systémique.

D'où l'intérêt de la rechercher en présence de pathologie respiratoire chronique hypoxémiante, tel que la BPCO.

#### **X-4-8-Le cœur pulmonaire chronique :**

En terme de prévalence, on estime à 50 % le nombre de patients présentant une hypertension pulmonaire modérée à sévère lorsque l'atteinte ventilatoire obstructive est importante (volume expiratoire maximal seconde (VEMS) inférieur à 50 % de la valeur prédite). Il est établi depuis de nombreuses années que l'hypertension pulmonaire au cours de la BPCO est un facteur pronostic indépendant<sup>[255]</sup>.

D'un point de vue physiopathologique, l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (Papm) est principalement due à une augmentation de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP). Les causes d'augmentation de la RVP sont principalement le remodelage vasculaire pulmonaire. Ce dernier est favorisé par l'hypoxie alvéolaire chronique et l'inflammation. Chez les patients présentant un emphysème pulmonaire sévère, la destruction du lit vasculaire pulmonaire semble également responsable d'une augmentation de la RVP.

Des facteurs fonctionnels peuvent aussi contribuer à l'augmentation de la Papm telles que la présence d'une polyglobulie, d'une hypercapnie ou l'existence d'une compression des vaisseaux pulmonaires à l'expiration chez les patients les plus obstructifs et distendus<sup>[255]</sup>.

#### **X-4-9-Les cardiopathies ischémiques :**

L'association cardiopathies ischémiques-BPCO est particulièrement fréquente <sup>[256]</sup>. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués et imbriqués : inflammation, stress oxydatif, état pro-thrombogène conduisant à l'athéromatose.

L'artériosclérose, avec rigidité artérielle et augmentation du rapport intima/média au niveau des carotides, est retrouvée même chez les patients ayant une obstruction bronchique modérée. Dans l'année qui suit le diagnostic de BPCO, le risque relatif d'avoir un angor est de 1,67 et celui d'avoir un infarctus du myocarde (IDM) de 1,75 <sup>[257]</sup>. Une étude menée sur la population britannique a montré que chez les patients ayant une BPCO, le risque d'IDM était multiplié par 5,5<sup>[258]</sup>.

Les patients avec une BPCO sont plus à risque de développer une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde [259]. En effet, la mortalité cardiovasculaire des patients avec BPCO est deux fois plus importante que celle des patients sans BPCO [260]. Les patients avec une BPCO ont un profil de risque cardiovasculaire défavorable et sont souvent sous-diagnostiqués en cas d'infarctus du myocarde comme d'insuffisance cardiaque [261].

## I-METHODOLOGIE :

### **1-Objectifs de l'étude :**

#### **1) Objectif principal :**

**Décrire les facteurs pronostiques liés à la survenue de l'exacerbation chez les malades présentant une BPCO au service de pneumologie du CHU Oran de jan 2007 à décembre 2015.**

#### **2) Objectifs secondaires :**

- Estimer la fréquence de l'exacerbation chez les malades atteints de BPCO
- Décrire les caractéristiques cliniques des malades BPCO présentant une comorbidité cardiovasculaire.
- Comparer la probabilité de survenue de l'exacerbation chez les patients présentant une comorbidité cardiovasculaire ou non.

### **2-Matériels et méthodes :**

#### *1-Type d'étude :*

Il s'agit d'une étude d'observation descriptive à visée analytique, à recueil exhaustif, à partir des dossiers de malades.

#### *2-Population étudiée :*

Les malades suivis pour BPCO au niveau de l'unité de consultation des pathologies fonctionnelles du service de pneumo-ptisiologies du CHU Oran, durant la période allant de janvier de l'année 2007 jusqu'à décembre de l'année 2015.

### *3- Critères d'inclusion :*

- Age > 40 ans, de sexe féminin ou masculin
- Sujet fumeur ou non fumeur.
- Malades présentant un rapport de VEMS/CV<70% après broncho dilatation
- Les malades sous traitement de fond pour BPCO
- Les malades avec une évaluation cardiaque

### *4-Critères de non inclusion :*

- Les malades avec insuffisance respiratoire chronique documentée par une gazométrie sous oxygénothérapie de longue durée.
- Malades non observants.

### *5-Définition du critère de jugement : l'exacerbation*

Le recueil des données concernant l'exacerbation a été fait à partir de dossiers de malades . Seule l'exacerbation identifiée lors des consultations retrouvée sur le dossier médicale a été comptée dans l'étude.

L'identification des exacerbations ont été définies comme étant des événements aigus, caractérisées par la modifications des signes clinique ( toux, expectorations et dyspnée), justifiant d' un traitement médical de courte durée de l'épisode aigu par corticothérapie et bronchodilateurs de courte durée d'action .

En prenant comme indicateur principal de la survenue de l'exacerbation ; l'instauration d'un traitement médical.

### *6- Définition de la maladie :*

La Broncho-pneumopathie chronique obstructive a été définie conformément aux critères de l'initiative mondiale de la broncho pneumopathie chronique obstructive par un rapport VEMS post bronchodilatateur /CVF inférieur ou égal a 0.70<sup>[2]</sup>.

Le trouble ventilatoire obstructif peu ou pas réversible attesté par le rapport VEMS/CVF inférieur a 70% a été mesuré par une spirométrie .

VEMS : volume maximum expiré à la première seconde

CVF : la capacité vitale forcée

Le rapport VEMS /CVF : est le rapport des valeurs absolues VEMS/CVF

L'effet bronchodilatateur a été défini en suivant les recommandations ATS /ERS [262], par augmentation du VEMS et/ou de la CVF supérieur à 200 ml ou 12% de la valeur de base.

### *7. Définition de la comorbidité cardiovasculaire :*

Les comorbidités cardiovasculaires ont été recherchées initialement à l'anamnèse pour noter d'éventuel antécédent de maladies cardiovasculaires déjà connues par le malade. Tous les malades BPCO de la population d'étude ont bénéficié d'une évaluation cardiaque, comprenant un examen clinique, un électro cardiogramme et échographie cardiaque avec doppler. D'autres examens complémentaires ont été réalisés suite à la décision du médecin cardiologue.

#### **Les comorbidités cardiovasculaires identifiées sont :**

✓ L'hypertension artérielle :

Le diagnostic d'HTA a été obtenu après au moins six mesures de la tension artérielle sur au moins trois consultations et utilisation d'un seuil de 140/90 mmHg. Avec l'auto mesure ou la MAPA, le seuil amenant au diagnostic d'HTA est une moyenne diurne de 135/85 mmHg.

✓ Les troubles du rythme :

Ils ont été recherchés par un électrocardiogramme de repos et enregistrement Holter de 24 heures.

Dans notre étude les troubles du rythme englobent :

1. Les troubles de la commande sinusale

2. Les arythmies atriales

A) Extrasystoles atriales

B) Tachycardies atriales régulières

1) Flutter auriculaire

2) Tachycardies atriales

C) Fibrillation auriculaire

3.les tachycardies jonctionnelles :

- A) Tachycardie jonctionnelle paroxystique - Maladie de "Bouveret"
- B) Syndrome de Wolff-Parkinson-White

#### 4. Arythmies ventriculaires

- A) Extrasystoles ventriculaires
- B) Les tachycardies ventriculaires
- C) La fibrillation ventriculaire

- ✓ Les coronaropathies symptomatiques en dehors de l'infarctus du myocarde

La coronaropathie ou l'athérosclérose est un trouble chronique qui touche les vaisseaux sanguins (artères coronaires) qui irriguent le muscle cardiaque. Cette maladie est caractérisée par des périodes stables et instables.

L'angine stable est le résultat d'une insuffisance temporaire du flux sanguin vers le muscle cardiaque causée par le rétrécissement d'un vaisseau qui entrave la circulation. La douleur thoracique survient d'une manière prévisible, par exemple lors d'une activité physique ou d'un stress émotionnel alors que le cœur travaille plus fort et exige un débit sanguin accru.

L'angine instable est causée par une rupture soudaine d'une plaque, ce qui entraîne une accumulation rapide de plaquettes à l'emplacement de la rupture et une limitation du débit sanguin dans l'artère coronaire. Les symptômes surviennent par conséquent soudainement, de manière inattendue et imprévisible. Les symptômes peuvent être nouveaux, prolongés, plus graves, ou se manifester à la suite d'un petit effort ou sans effort

Il s'agit de patients ayant un angor stable ou d'autres symptômes en rapport avec l'atteinte coronarienne, tels que la dyspnée

Le diagnostic a été apporté par une coronarographie mettant en évidence des plaques d'athéromes.

- ✓ L'hypertrophie ventriculaire gauche :

Affection cardiaque caractérisée par une augmentation de la masse musculaire du ventricule gauche (VG). le diagnostic est apporté à l'ECG :

Inconstamment sur la déviation de l'axe QRS vers la gauche.

Inconstamment sur l'augmentation des indices de Lewis ou de White Bock

Essentiellement sur les aspects particuliers des dérivations précordiales gauches.

✓ Les cardiopathies ischémiques :

L'infarctus du myocarde (IDM) est une nécrose ischémique du myocarde dont l'étendue dépasse 2 cm<sup>2</sup>. Il correspond généralement à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire.

Les malades sont ceux ayant des eu dans les antécédents médicaux un infarctus du myocarde, avec à l'ECG, la présence d'onde Q de nécrose.

✓ L'accident vasculaire cérébral :

Les malades inclus sont ceux qui ont présenté une hémorragie cérébrale ou méningée compliqué de déficit neurologique confirmée par un scanner ou IRM cérébral.

✓ Les thromboses vasculaires profondes :

Sont secondaires à un thrombus dans le système veineux profond, le diagnostic est posé par la réalisation d'une échographie couplé au doppler des membres inférieurs mettant en évidence une thrombose qui se traduit en échographie par une image endoluminale dont l'échogénécité témoigne de l'ancienneté du caillot.

✓ Le cœur pulmonaire chronique :

Il s'agit d'une hypertrophie-dilatation du ventricule droit avec ou sans insuffisance cardiaque. Le diagnostic est apporté par l'association des signes clinique d'insuffisance cardiaque droite avec à l'échographie cardiaque une dilatation des cavités droites, avec présence d'une insuffisance tricuspидienne et des pressions droites élevées au doppler.

✓ Les dysfonctions du ventricule gauche :

L'insuffisance ventriculaire gauche se définit comme l'incapacité du ventricule gauche à assurer un débit adapté aux besoins métaboliques de l'organisme dans toutes les circonstances de la vie courante. Confirmé à l'écho doppler par une diminution de la cinétique globale ou régionale de la cavité ventriculaire.

*8-Définition des autres variables :*

▪ **La symptomatologie clinique :**



- ✓ Toux et expectorations : caractéristiques et éventuelle modification récente de la symptomatologie
- ✓ La dyspnée :

-la dyspnée correspond à la perception anormale et désagréable de la respiration. Il s'agit donc d'une gêne respiratoire subjective dont se plaint le sujet ou que l'interrogatoire met en évidence. Pour la quantifier, le Questionnaire modifié du Medical Research Council (mMRC) a été utilisé.

▪ ***Echelle du score mMRC de la dyspnée :***

Stade0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages)

Stade1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente

Stade2 : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge

Stade3 : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre après son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur un terrain plat

Stade 4 : dyspnée au moindre effort

▪ ***Indice de la masse corporelle :***

-Le poids et la taille ont été mesurés lors de la visite clinique par des techniciens formés et l'indice de masse corporelle(IMC) a été calculé ( $\text{poids (kg)} / (\text{taille en m}^2)$ ). Les participants ont été classés en quatre groupes sur la base de l'IMC : 20, 20-25, 25-30 et supérieur à 30  $\text{kg/m}^2$

▪ **La classification GOLD 2006**

Permet de classer la BPCO selon le degré de l'obstruction bronchique estimé par la VEMS par rapport aux valeurs prédites définies par des abaques prenant en compte l'âge, la taille et l'origine ethnique.il s'agit d'une variable qualitative codé de 1 à 4 avec :

- Stade I : degré léger avec une obstruction légère avec un  $\text{VEM} > 80\%$  .
- Stade II : degré modéré avec une obstruction modérée avec VEMS entre 50 et 80%,
- Stade III : sévère avec une obstruction sévère : un VEMS entre 30 et 50%.
- Stade IV : très sévère avec une obstruction très sévère : un VEMS  $< 30\%$  ou  $< 50\%$  et associé à une insuffisance respiratoire chronique.

▪ **La classification GOLD 2011 :**

Permet de classer la sévérité de la BPCO en fonction de la classification du GOLD 2006, de l'échelle de la dyspnée mMRC, les antécédents d'exacerbation ou d'hospitalisation

durant l'année de suivi et le score d'évaluation des symptômes (CAT : COPD assesement test).

Les malades sont classés en groupes A, B, C et D

- Groupe A ou a risque bas, peu de symptômes : GOLD I ou II et/ou 0-1 exacerbaton/an et mMRC grade 0-1 ou CAT < 10.
- Groupe B ou risque bas, plus de symptômes : GOLD I ou II et/ou 0-1 exacerbaton/an et mMRC grade  $\geq 2$  ou CAT  $\geq 10$ .
- Groupe C ou risque élevé, peu de symptômes : GOLD III ou IV et/ou  $\geq 2$  exacerbatons/an et mMRC grade 0-1 ou CAT < 10
- Groupe D ou risque élevé, plus de symptômes : GOLD III ou IV et/ou  $\geq 2$  exacerbatons ou une hospitalisation/an et mMRC grade  $\geq 2$  ou CAT  $\geq 10$

▪ **Evaluation de l'index BODE :**

Est un score pronostique de la BPCO, pour les malades qui ont pu réaliser le test de marche de 6 minutes, l'index **BODE** a été calculé, incluant en plus l'IMC, score mMRC de la dyspnée, et la valeur du VEMS en pourcentage.

**Tableau 8 : Index BODE (Celli 2004) :**

Points	0	1	2	3
<b>IMC</b>	> 21	$\leq 21$		
<b>VEMS (% théorique)</b>	$\geq 65$	50-64	36-49	$\leq 35$
<b>score MRC modifié</b>	0-1	2	3	4
<b>Test marche 6 min (mètres)</b>	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$

Le quartile 1 correspond au score 0-2

Le quartile 2 correspond au score 3-4

Le quartile 3 correspond au score 5-6

Le quartile 4 correspond au score 7-10

- **Le score COPD assessment test CAT :** est un questionnaire auto-administré se compose de huit items évaluant diverses manifestations de la BPCO visant à fournir une mesure quantitative simple de la qualité de vie. Le questionnaire a été administré aux malades lettrés après une brève explication.

- **Un test de marche de 6 minutes :**

Est un test de terrain, validé et couramment utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle à un niveau sous-maximal.

Les objectifs de cet examen sont l'évaluation d'une intolérance à l'effort, identification et quantification d'une déssaturation à l'effort.

Ce test a été réalisé sur un couloir de 30 mètres dans les unités d'hospitalisations du service .avec mesures au préalable des paramètres hémodynamiques de départ. Durant le test sont notés la distance parcourue, la FC et la SpO2 à la 2ème, 4ème et 6ème minute du test ainsi que les arrêts et les symptômes ressentis par le malade.

### **3- Le déroulement de l'étude :**

Les malades inclus dans l'étude sont admis à l'unité de consultation pour exploration et suivi, ils sont orientés : par les urgences de pneumologie, par les STMR de la wilaya d'Oran ou bien par les unités d'hospitalisation du service.

Des fiches cliniques ont été établies pour recueil de données à partir de dossiers de malades. Elles comportaient des renseignements de la première évaluation faite concernant :

-Les données de l'anamnèse pour recueillir les informations sociodémographiques, les antécédents médicaux, les comorbidités déjà connues par le malade,

-Les données de l'examen clinique du malade ; la taille et le poids ont été mesurés pour calculer l'indice de masse corporelle.

-La dyspnée évaluée selon l'échelle modifiée *Medical Research Council (mMRC)*..

-L'évaluation a été complétée par la réalisation :

- D'une spirométrie :

Le spiromètre utilisé est de marque Schiller Spirovit SP-1. Après avoir expliqué l'examen au malade, des manœuvre d'expiration forcée sont réalisées, de manière répétée, complétée par

un test de réversibilité qui consiste à administrer 4 inhalation de beta 2 agoniste de courte durée d'action (salbutamol) à raison de 400 µg .la spiromètre est refaite après 15 minutes .

Les mesures spirométriques sont réalisées selon les recommandations de l'American thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) par un technicien formé. Les valeurs de référence sont celles de la communauté européenne du charbon et de l'acier (CECA) approuvées par l'ERS [<sup>263</sup>].

Le spiromètre est calibré quotidiennement, avant chaque collecte des données, à l'aide d'une seringue de trois litres. Tous les malades ont bénéficié d'au moins trois mesures de courbes débits volumes dont la meilleure des courbes a été retenue.

L'examen de la courbe débit volume obtenue renseigne sur ; l'aspect de la courbe débit volume, la valeur du VEMS, de la CVF par rapport aux valeurs prédites, et le rapport VEMS/CVF exprimé en pourcentage.

Les courbes débits volumes retenus étaient celles qui répondaient aux règles de qualité de réalisation :

Un spirogramme mettant en évidence une courbe volume/temps correct,

Un tracé reproductible,

Un pic net et pointu,

Une expiration ininterrompue,

Et partie finale du tracé asymptotique sans chute brutale du débit.

Le test de réversibilité a été considéré positif dans le cas où il a été constaté une augmentation du VEMS supérieur ou égal à 200ml et 12% par rapport à la valeur initiale ET/OU augmentation de la CVF supérieur ou égal à 200 ml et 12% de la valeur initiale.

Un malade ayant présenté une réversibilité totale avec un retour à la normale du rapport VEMS/CVF (supérieur à 0.70) n'a pas été inclus dans l'étude.

- La classification de la sévérité de la BPCO a été faite selon les recommandations du GOLD (Global initiative of lung disease) de l'année 2006 basée sur le degré de l'obstruction bronchique,
- Le test de marche de 6 minutes a été réalisé chez des malades en dehors des contre indications qui sont:
  - Infarctus du myocarde datant de moins d'un mois
  - Angor instable
  - Hypertension artérielle systémique non contrôlée
  - Insuffisance respiratoire chronique décompensée

- Instabilité hémodynamique.
  - Les malades avec handicap fonctionnels.
  - Thrombophlébite évolutive et/ou embolie pulmonaire récente
- Une évaluation cardiaque réalisée par un médecin cardiologue complétée d'ECG, et echo doppler cardiaque .

Depuis 2011, les malades ont été classés selon les nouvelles recommandations du GOLD (Global initiative of lung disease) publiées dans la même année. Pour cela le score CAT a été remis aux malades nouvellement admis dans l'étude, chaque patient lettré complétait le score CAT (COPD assesement test), de manière indépendante.

Pour déterminer la fréquence d'exacerbation durant la première année de suivi, seulement les exacerbations identifiées en consultation et recueillies à partir du dossier médical, ont été utilisées pour classer le malade en Grade.

L'index de BODE a été également calculé chez les malades qui avaient pu réaliser le test de marche de 6 minutes en absence de contre indications.

Un traitement médical de fond a été instauré chez tous les malades selon les recommandations GOLD 2006 :

- Eviction des facteurs de risque à tous les stades
- Vaccination anti grippale renouvelée tous les ans
- Ajout d'un ou plusieurs bronchodilatateurs à partir du Stade II.
- Ajout de corticoides inhalés à partir du stade III.

Tous les malades inclus dans l'étude avaient un rythme de suivi régulier, les consultations étaient programmées tous les trois mois. Lors de ces consultations, il a été noté toute modification ou apparition de nouveaux symptômes de (toux, expectoration ou dyspnée), l'observance a été évaluée et d'éventuelles exacerbations ont été identifiées.

La durée de suivi a été fixée à 6 mois à la fin de l'inclusion de tous les malades pour laisser le temps au dernier malade admis de faire une exacerbation.

Les dossiers de malades ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude ou dossier médical incomplet ont été retirés de l'analyse.

Les malades de stade IV avec insuffisance respiratoire sous oxygénothérapie de longue durée n'ont pas été aussi inclus, en raison des contraintes liées à leurs déplacement à la consultation

par manque d'appareillage adapté à la déambulation .De ce fait, il est impossible de les faire adhérer à un programme de suivi.

#### **4-le recueil de données :**

Le recueil de données a comporté plusieurs parties :

- Une partie concernant les données sociodémographiques et anamnestiques
- Une partie concernant les ATCD personnels et familiaux (tabagisme, Les antécédent médicaux, Les pathologies associées.)
- Une partie concernant les données cliniques (début de la symptomatologie, et le type des symptômes, IMC).
- Une partie concernant les explorations fonctionnelles .
- Une partie concernant les données relatives à l'exposition caractérisée par la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires, et aussi a l'événement caractérisée par la survenue de la première exacerbation identifiée en consultation en prenant comme indicateur une modification thérapeutique.

#### **5-Le plan d'analyse :**

##### **➤ Les variables qualitatives :**

- Sexe : sexe féminin codé 1, sexe masculin codé2
- Les caractéristiques sociodémographiques comportant plusieurs items (référencés à l'enquête nationale de santé INSP 1992)
- Profession :
- Mode d'habitat : rural codé 0, urbain codé 1
- La couverture sociale : les malades assurés sont codés 0 et ceux non assurés sont codés 1
- La présence de toux (NON =0/ OUI=1)
- La présence d'expectoration (NON =0/ OUI=1)
- Le statut tabagique : codé 0 pour les sujets non tabagique ,1 pour les anciens fumeurs et 2 pour les fumeurs actuels.

-Le premier épisode d'exacerbation identifié sur dossier du malade a été définie comme une variable qualitative a caractère dichotomique,(codé OUI/NON)

-le statut exacerbeur fréquent : codé 0 pour les malades ayant fait 0 à 1 d'épisodes d'exacerbation, codé 1 pour ceux ayant fait 2 ou exacerbations au maximum durant la premiere année ssuivant l''inclusion dans l'étude.

-La présence de comorbidité cardiovasculaire été définie comme une variable qualitative a caractère dichotomique,(codé OUI/NON)

- Les différentes comorbidités cardiovasculaires : ont été définie comme des variables qualitatives dichotomiques (OUI/NON)

-Les différents stades du GOLD 2006 et GOLD 2011 ont été codés comme suit :

**GOLD 2006** : Stade 1 : codé 1, Stade 2 : codé 2, Stade 3 : codé 3, Stade : codé 4

**GOLD 2011** : Groupe A : codé 1, Groupe B : codé 2, Groupe C : codé 3, Groupe D : codé 4

**Le score m MRC de la dyspnée :**

Le stade0 : codé 0, stade 1 : codé 1, stade 2 :codé 2 , stade 3 :codé 3, stade 4 : codé 4

**Le score BODE :**

Le quartile 1 : codé 1, Le quartile 2 : codé 2, Le quartile 3 : codé 3, Le quartile 4 : codé 4

#### ➤ **Les variables quantitatives :**

-Age : la variable est recordée par tranches d'âge de 10 ans

-L'indice de masse corporel : est le rapport poids et taille au carré, exprimé en kg.m<sup>2</sup>

-La dose cumulée du tabagisme : est calculée selon la formule suivante :

Le nombre de cigarette par jour X la durée du tabagisme en année/20, exprimé en paquets/année

-La durée du tabagisme : exprimé en années

-Un tabagisme cumulé a moins de 10 paquets années a été codé 0 , plus de 10 paquets années a été codé 1

Le score CAT évaluant la symptomatologie :

Un score < 10 a été codé 0

Un score > 10 a été codé 1

Le test de marche de 6 minutes :

Une distance parcourue supérieur ou égal à 350 m a été codé 1

Une distance parcourue entre 250 et 349 m a été codé 2

Une distance parcourue moins de 249 m a été codé 3

### ➤ Définition des variables de l'analyse de survie .

**La date de début de l'étude**, correspond à la date du début de l'inclusion des patients dans l'étude : 01 janvier 2007

**La date d'origine** : correspond à la date d'entrée de chaque patient dans l'étude, variable selon le patient.

**La date de fin de recrutement** : correspond au 31 décembre 2015.

**La date de point** : est fixé au 30 juin 2016 qui correspond à la date du début de l'analyse, identique pour tous les malades.

**La durée de suivi** correspondant à une durée pendant laquelle le sujet participe à l'étude.

Une durée minimum de 6 mois a été fixée pour permettre le suivi du dernier malade inclus

## 6-Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Excel et le logiciel SPSS version 19. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentages et les variables quantitatives en moyennes plus ou moins un écart type, mode et médiane.

Le test du Chi carré de Pearson ( $\chi^2$ ) a été utilisé pour comparer deux ou plusieurs distributions et pour comparer deux moyennes, un test de student a été réalisé avec un seuil de signification de 5%. Le ( $\chi^2$ ) corrigé a été utilisé lorsque les effectifs théoriques sont utilisés pour les effectifs inférieur à 5, et le test de Fisher pour les effectifs inférieur à 3.

Pour rechercher les facteurs pronostiques de la survenue de l'exacerbation, une analyse de Cox a été réalisée en choisissant comme variable résultat ; la variable dichotomique «exacerbation (oui/non) »

Dans l'analyse uni variée, Le modèle initial incluait l'ensemble des facteurs statistiquement liés à la survenue d'exacerbation au seuil de 20%.

Dans le modèle final, la sélection des variables retenues au seuil de 5% a été faite selon une stratégie pas à pas descendante.



Une analyse de survie a été réalisée pour estimer le délai de survenue des exacerbations dans notre population de BPCO. La comparaison des courbes de survie chez les malades BPCO avec et sans comorbidités cardiovasculaires a été faite par le test de Log Rank

Afin de répondre aux objectifs énoncés dans la thèse, l'étude a été réalisée en respectant les étapes suivantes :

I-Etude descriptive de la population de l'étude

2-Description du groupe de malade BPCO avec comorbidités cardiovasculaires

3- Etude des paramètres cliniques et fonctionnelles chez les patients BPCO selon la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires

4-le profil des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires.

5-Facteurs explicatifs de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO

6-Réalisation de courbes de survie pour estimer le délai de survenue de la première exacerbation dans notre population de BPCO ainsi que chez sujets porteurs de facteur de risques potentiels de leurs survenues ressorties dans l'analyse multi variée.

## II- RESULTATS DE L'ETUDE :

### **I-Etude descriptive de la population de l'étude :**

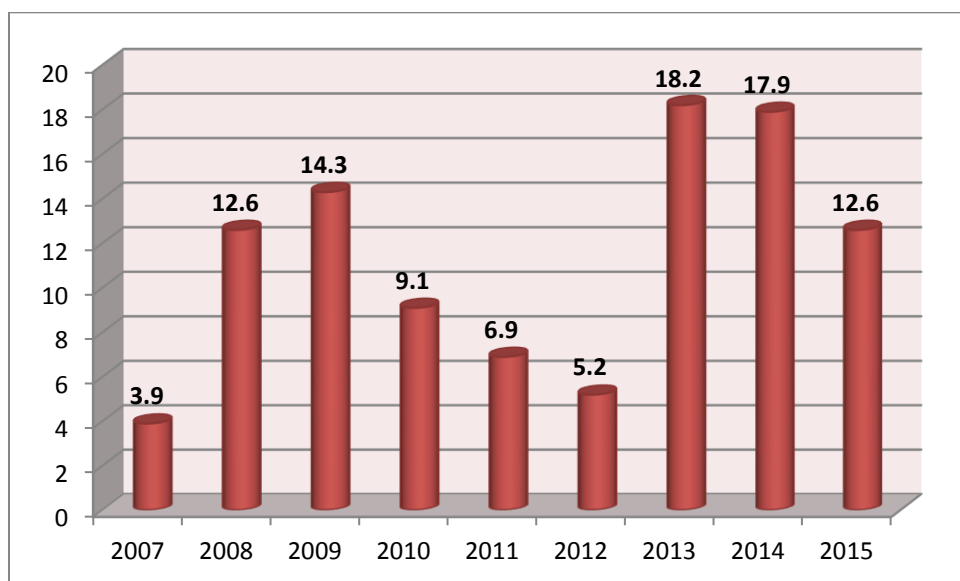
#### **1-Description de la population :**

Au total 231 patients ont été inclus dans notre population d'étude durant la période du 1<sup>er</sup> Janvier 2007 au 31 décembre 2015.

#### 1-la fréquence d'inclusion des malades :

**Tableau 9 : la répartition des malades par année de 2007 à 2015**

Années de recrutement	Effectifs	Pourcentage
2007	9	3,9
2008	29	12,6
2009	33	14,3
2010	21	9,1
2011	16	6,9
2012	12	5,2
2013	42	18,2
2014	40	17,9
2015	29	12,6
Total	231	100,0



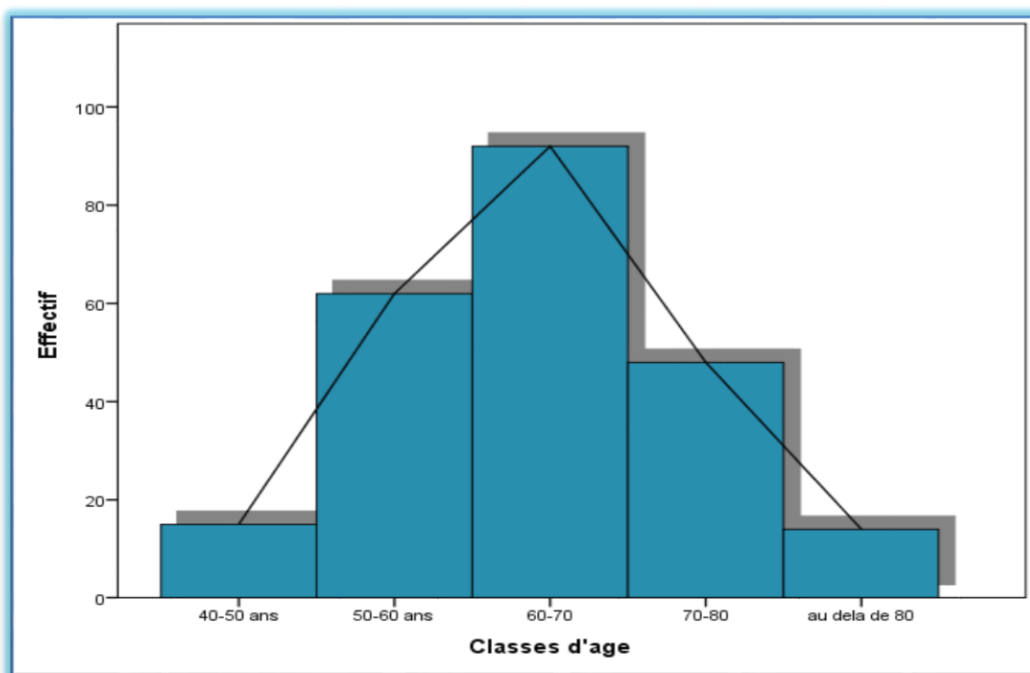
**Figure 11: la répartition des malades par année de 2007 à 2015**

L'année 2007 correspond à l'année de l'installation de l'unité de consultation de BPCO au niveau du service marquée par une faible proportion de malades inclus à partir de cette année. En 2013, 2014 et 2015 L'enregistrements des cas était plus important avec des fréquences respectives de 18,2%, 17,9% et 12,6%. 26,9% des malades ont été recrutés en 2008 et 2009.

## 2-La répartition des malades en fonction de l'âge :

**Tableau 10 : la répartition des malades en fonction de classes d'âge**

La classe d'âge	Effectifs	Pourcentage
40-50 ans	15	6,5%
51-60 ans	62	26,8%
61-70ans	92	39,8%
71-80ans	48	20,8%
au delà de 81ans	14	6,1%
Total	231	100,0%



**Figure 12 : répartition des malades selon les classes d'âge**

La moyenne d'âge était de 64.66±9.49 ans .

Les extrêmes d'âge allant de 40 ans à 87 ans avec une médiane de 65 ans.

La classe d'âge située entre 60 et 70 ans était la plus fréquente dans notre échantillon  
(Le mode a66 ans).

### 3-la répartition selon le sexe :

**Tableau 11 : la répartition en fonction du sexe**

Sexe	Effectifs	Pourcentage
Sexe féminin	1	0,4%
Sexe masculin	230	99,6%
Total	231	100,0%

La population d'étude comporte une seule femme, avec une nette prédominance masculine 99,6%.

### 4-La répartition des malades en fonction des catégories socioprofessionnelles

**Tableau 12: La répartition des malades en fonction des catégories socioprofessionnelles**

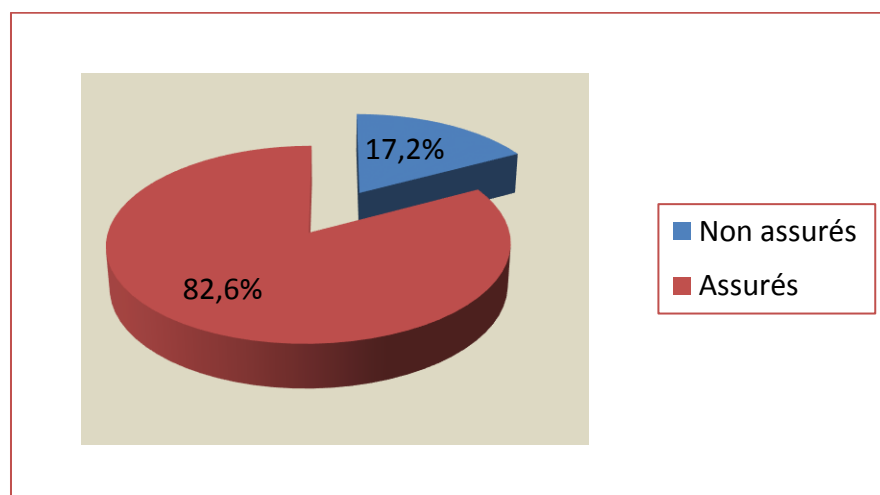
Profession	Effectifs	Pourcentage
Industriel	2	0,9
Commerçant	15	6,5
cadre supérieur	6	2,6
cadre moyen	18	7,8
employé, travailleur de service, chauffeur	37	16,0
ouvrier qualifié, ouvrier spécialisé	56	24,2
ouvrier non agricole	3	1,3
ouvrier agricole, manoeuvre, agent de service, gardien	25	10,8
Retraité	62	26,8
sans profession	7	2,6
Total	231	100,0

La modalité concernant les retraités et celle des ouvriers qualifié ou spécialisé représentaient environ plus de la moitié de l'effectif total.

5-La répartition des malades en fonction de la couverture sociale :

**Tableau 13 : Répartition des malades en fonction de la couverture sociale**

Couverture sociale	Effectifs	Pourcentage
Non assurés	40	17,2
Assurés	191	82,6
Total	231	100



**Figure 13 : Répartition des malades en fonction de la couverture sociale**

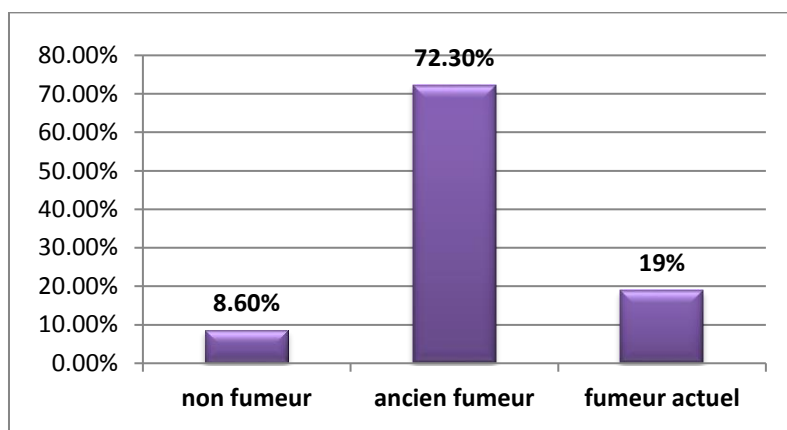
Une grande majorité de nos malades étaient assurés (82.6%)

## 6-Description des habitudes tabagiques du patient :

### **1. la répartition en fonction du statut tabagique :**

**Tableau 14 : la répartition en fonction du statut tabagique du malade**

Statut tabagique	Effectif	Pourcentage
non fumeur	20	8,6%
ancien fumeur	167	72,3%
fumeur actuel	44	19%
Total	231	100%



**Figure 14 : la répartition en fonction du statut tabagique du malade**

Les anciens fumeurs constituaient la majorité des patients avec une fréquence d'environ 72%. Le malade « fumeur actuel » représentaient 19% .Environ 9 % des patients ont déclaré n'avoir jamais fumé. Pour ces derniers, d'autres facteurs de risque en relation avec une exposition professionnelle ont été recherchée.

## **2-La répartition des malades BPCO non fumeurs en fonction des catégories socioprofessionnelles :**

**Tableau 15: La répartition des malades BPCO non fumeurs en fonction des catégories socioprofessionnelles**

Profession	Effectifs	Pourcentage
Industriel	2	10,0
Commerçant	1	5,0
cadre moyen	2	10,0
employé, travailleur de service, chauffeur	1	5,0
ouvrier qualifié, ouvrier spécialisé	4	20,0
ouvrier agricole, manœuvre, agent de service, gardien	2	10,0
Retraité	7	35,0
sans profession	1	5,0
Total	20	100,0

Les patients retraités étaient majoritaires (35%), et parmi ceux ayant une activité professionnelle, les ouvriers qualifiés et spécialisés étaient les plus fréquents (20).

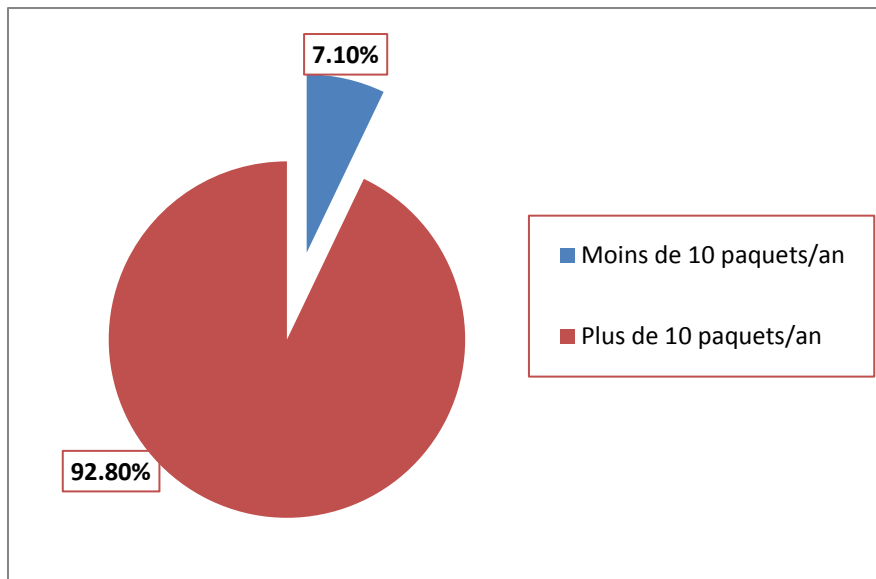
Ces résultats n'ont pas orienté vers une exposition particulière.

### **2. La répartition selon la dose cumulée du tabagisme :**

La dose cumulée du tabagisme était en moyenne  $49.9 \pm 29.4$  paquets/an. La Dose cumulée maximale était de 189 paquets/an

**Tableau 16: la répartition des malades en fonction de la dose cumulée du tabagisme parmi les malades anciens et fumeurs actuels :**

Dose cumulée	Effectifs	Pourcentage
Moins de 10 paquets/an	15	7,1%
Plus de 10 paquets/an	196	92,8%
Total	211	100,0



**Figure 15 : la répartition des malades en fonction de la dose cumulée du tabagisme chez les malades anciens et fumeurs actuels**

Parmi notre population ; 91% (N=211) sont fumeurs actuels ou anciens fumeurs .

Dont environ 92 % des malades ont cumulé plus de 10 paquets années, chez 7% seulement des malades fumeurs actuels ou avec des antécédent de tabagisme chronique, ont eu un tabagisme cumulé moins de 10P /an

### **3. répartition selon la durée du tabagisme :**

La durée moyenne du tabagisme était de 41.6 ans  $\pm$  13.3

La moitié des patients avaient cumulés plus de 40 ans de tabagisme.

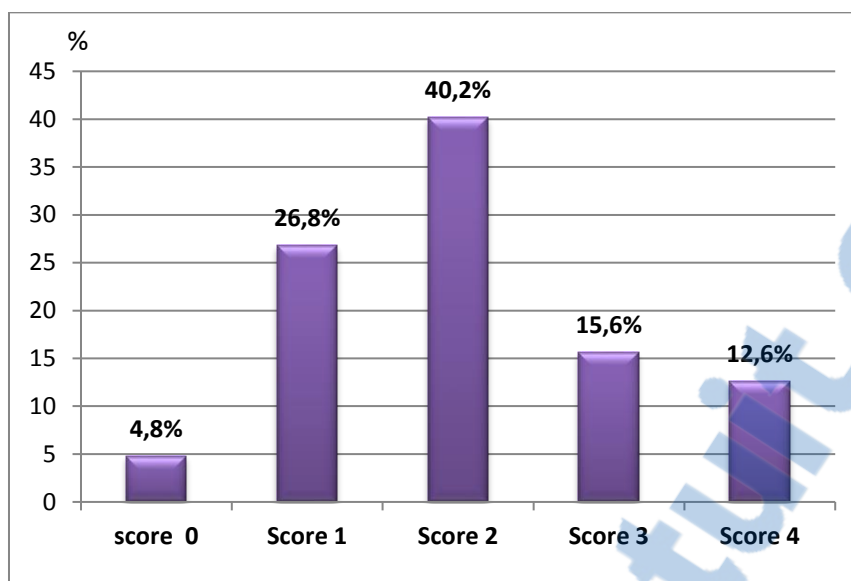
Le cumul tabagique maximal était de 74 ans

### **7-la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée :**

**Tableau 17 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée**

Score m MRC	Effectifs	Pourcentage
Score 0	11	4,8
Score 1	62	26,8
Score 2	93	40,2
Score 3	36	15,6
Score 4	29	12,6
Total	231	100





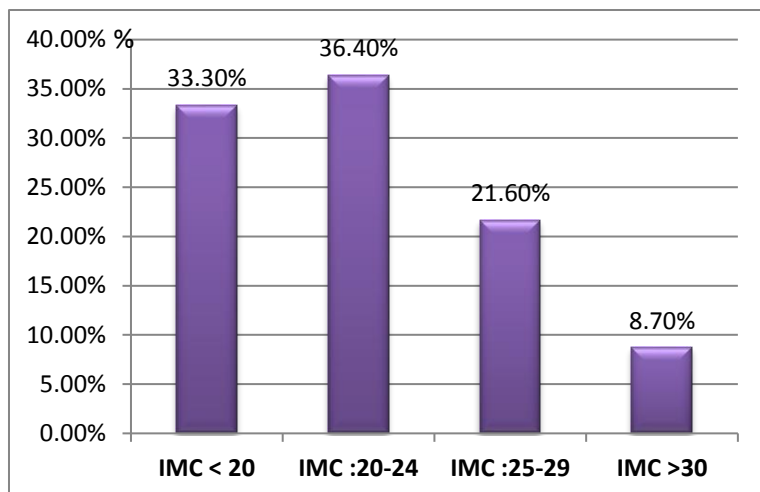
**Figure 16 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée**

Environ 68 % avaient un score sévère de la dyspnée dont 40.2% ayant un score 2. Environ 32% avaient un score entre 0 et 1.

**8-la répartition des malades en fonction de l'indice de masse corporelle :**

**Tableau 18 : la répartition des malades en fonction de l'indice de masse corporelle**

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Effectifs	Pourcentage
IMC < 20	77	33,3%
IMC : 20-25	84	36,4%
IMC : 25-30	50	21,6%
IMC >30	20	8,7%
Total	231	100%



**Figure 17 : la répartition des malades en fonction de l'indice de masse corporel**

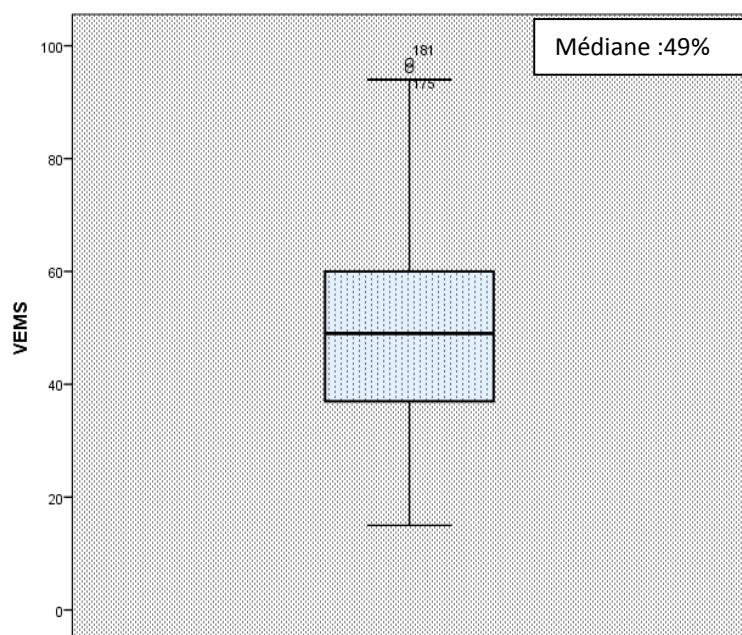
Les malades présentaient un indice de masse corporelle moyen de  $22.70 \pm 4.41$ .

Le tiers des malades environ (33.3%) avaient un IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>. 36.4% avaient un IMC situé entre 20 et 24kg/m<sup>2</sup>. Et 30% des malades BPCO étaient en surpoids (IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>)

09-la répartition des malades en fonction des valeurs VEMS :

**Tableau 19 : la répartition des malades en fonction du VEMS**

Centile	VEMS
25%	36.50%
50%	49%
75%	60%



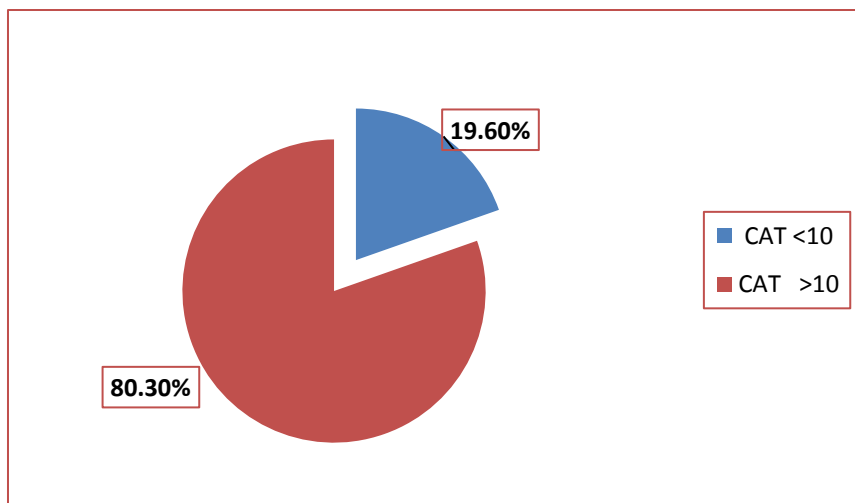
**Figure 18: la répartition des malades en fonction des valeurs VEMS**

L'évaluation du degré de l'obstruction bronchique à la spiromètre a révélé la présence d'un VEMS inférieur à 50% chez la moitié des malades BPCO, et que 75% avaient un VEMS estimé à 60% avec une médiane de 49%. Le VEMS moyen était de  $49.19 \pm 17.58$

*10-la répartition des malades en fonction du score CAT :*

**Tableau 20: la répartition des malades en fonction du score CAT**

Score CAT	Effectifs	Pourcentage(%)
<b>CAT &lt;10</b>	33	19,6%
<b>CAT &gt;10</b>	135	80,3%
<b>Total</b>	168	100



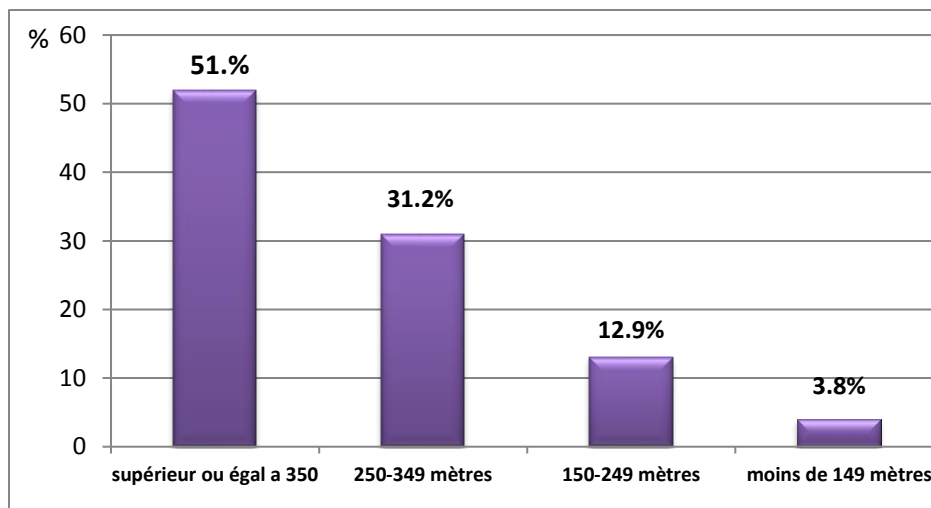
**Figure 19: la répartition des malades en fonction score CAT**

En 2011, le score CAT a été évalué chez 168 patients (environ 72% de l'ensemble des patients), dont 80 % déclaraient avoir un score CAT > 10.

*11 –la répartition des malades en fonction des résultats du test de marche :*

**Tableau 21 : la répartition des malades en fonction des résultats de tests de marche de 6 minutes**

Distance parcourue	Effectifs	Pourcentage(%)
supérieur ou égal a 350	68	51,9
250-349 mètres	41	31,2
150-249 mètres	17	12 ,9
moins de 149 mètres	5	3,8
Total	131	100



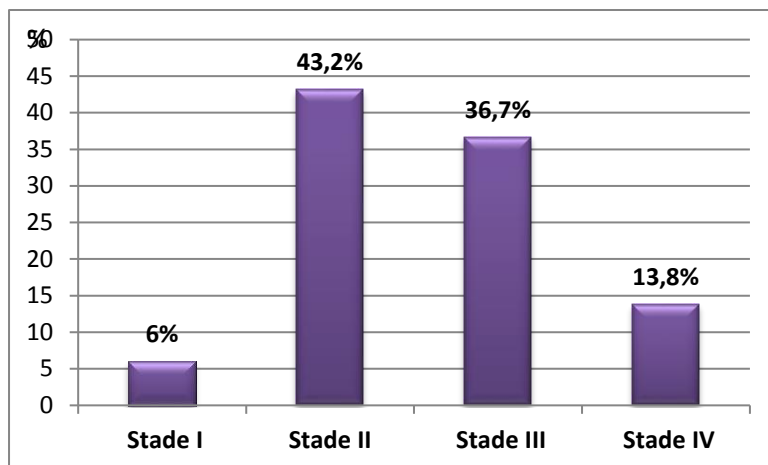
**Figure 20 : la répartition des malades en fonction des résultats du test de marche de 6 minutes**

Le test de marche de 6 minutes a été évalué sur 131 patients (environ 57 % de l'ensemble des patients), 51,9 % avaient un périmètre de marche supérieur à 350 mètres, 31,2% un périmètre de marche situé entre 250 et 349 mètres. Il était de 150 et 259 mètres chez 12,9% et inférieur à 149mètres chez 3,8% des malades.

#### 12-la répartition des malades selon la classification GOLD 2006

**Tableau 22 : la répartition des malades selon la classification GOLD 2006.**

Stade	Effectifs	Pourcentage
Stade I	14	6,0
Stade II	100	43,2
Stade III	85	36,7
Stade IV	32	13,8
Total	231	100



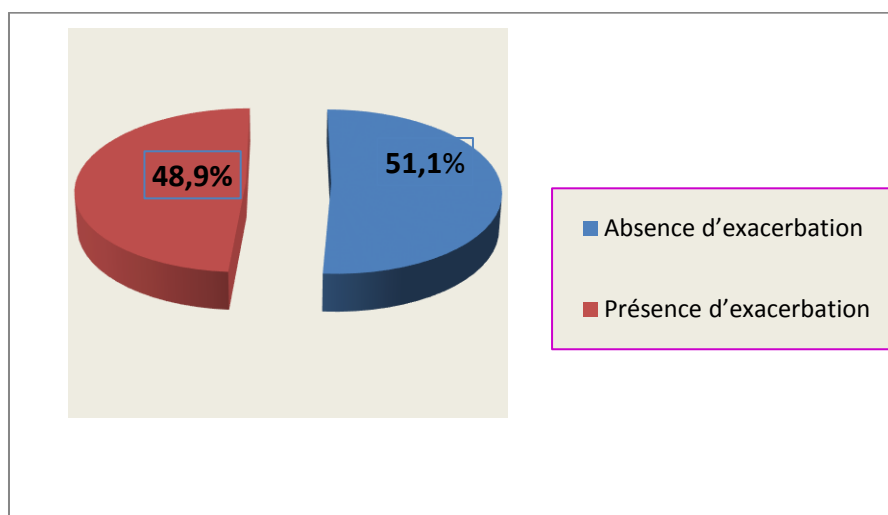
**Figure 21 : la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2006**

Selon les recommandations du GOLD 2006, 43% des malades étaient au stade 2, 6% étaient au stade 1, 36 % étaient au stade 3 et 13% étaient au stade 4.

*13-la répartition des malades selon le statut « exacerbation »*

**Tableau 23 : la répartition des malades selon le statut « exacerbation »**

Survenue d' exacerbation	Effectifs	Pourcentage
Absence d'exacerbation	118	51,1
Présence d'exacerbation	113	48,9
Total	231	100,0



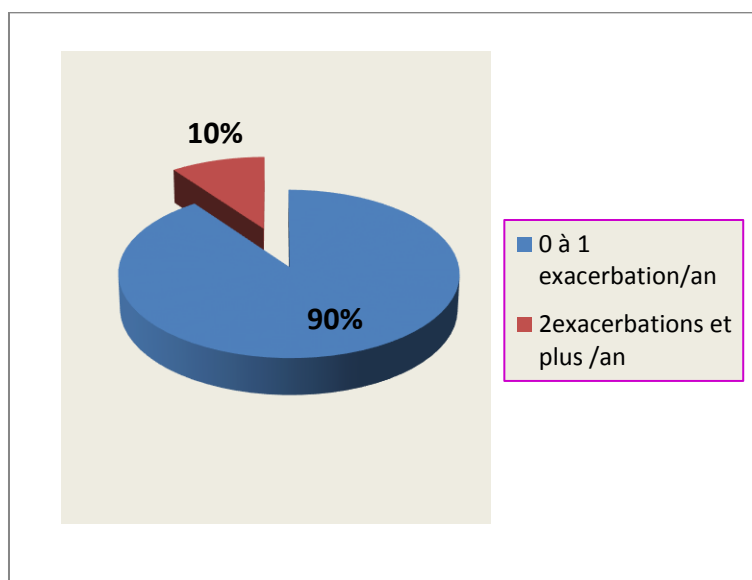
**Figure 22 : la répartition des malades selon le statut « exacerbation »**

Dans notre population étudiée, environ 49% des malades ont présenté au moins une exacerbation identifiée en consultation.

*14-la répartition des malades selon le statut exacerbateur fréquent.*

**Tableau 24 : la répartition des malades selon le statut exacerbateur fréquent.**

Statut exacerbateur fréquent	Effectifs	Pourcentage
0 à 1 exacerbation/an	208	90%
2exacerbations et plus /an	23	10%
Total	231	100%



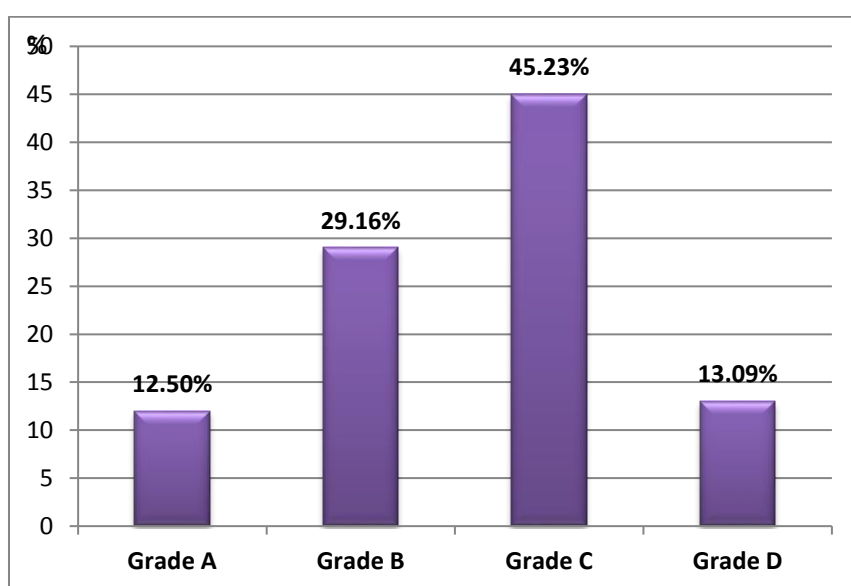
**Figure 23 : la répartition des malades selon le statut exacerbateur fréquent.**

Durant le suivi des malades, 10% ont présenté 2 exacerbations et plus pendant la première année de suivi

15-la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2011 :

**Tableau 25 : la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2011**

Grade	Effectifs	pourcentage
<b>Grade A</b>	21	12.50
<b>Grade B</b>	49	29.16
<b>Grade C</b>	76	45.23
<b>Grade D</b>	22	13.09
<b>Total</b>	168	100



**Figure 24 : la répartition des malades selon les recommandations GOLD 2011**

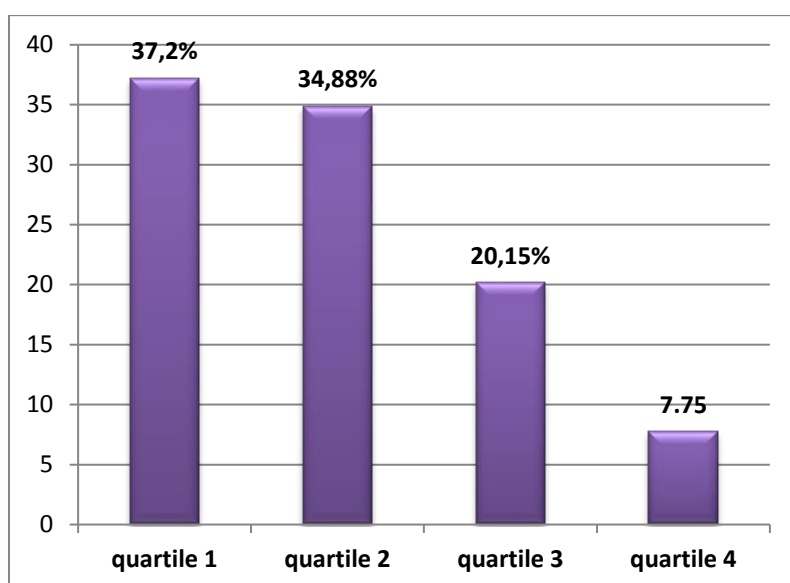
Les recommandations GOLD ont été appliqués chez 168 patients (environ 73 % de l'ensemble des patients), 12.5 % ont été classés grade A , 29,16% grade B. et environ la moitié des malades (58%) étaient classés groupe C et D .



16-la répartition des malades en fonction de l'index BODE :

**Tableau 26 : la répartition des malades en fonction de l'indice BODE**

Score BODE	Effectifs	Pourcentage
quartile 1	48	36,6
quartile 2	45	34,3
quartile 3	27	20,6
quartile 4	11	8,3
Total	131	100



**Figure 25: la répartition des malades en fonction de l'index BODE**

L'index BODE a été évalué chez 131 patients (environ 56% de l'ensemble des patients), 37,20 % avaient un quartile 1, 34,88% avaient un quartile 2, 20,15% avaient un quartile 3 et 7,75% avaient un quartile 4, la majorité avait un score satisfaisant.

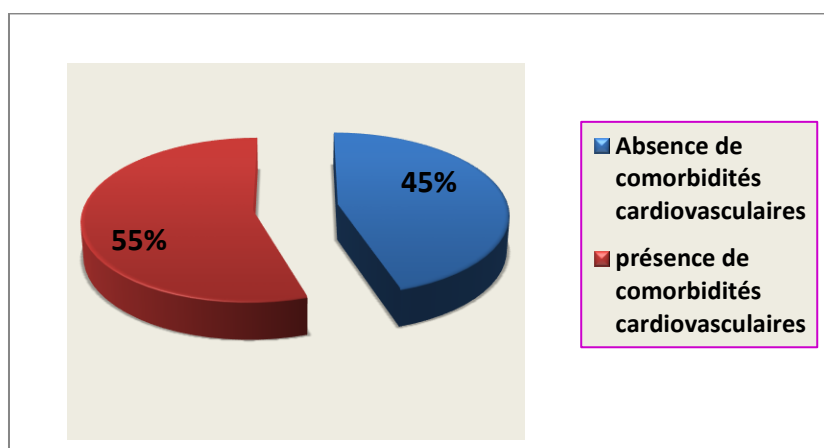
17-les résultats intéressant les comorbidités cardiovasculaires :

**1- La fréquence des malades avec et sans comorbidités cardiovasculaires :**

**Tableau 27 : la fréquence des sujets BPCO avec ou sans comorbidités cardiovasculaires**

Malades BPCO	Effectifs	Pourcentage
BPCO sans comorbidités cardiovasculaires	104	45%
BPCO avec comorbidités cardiovasculaires	127	55%
Total	231	100%

Les comorbidités cardiovasculaires étaient présentes chez 55 % de l'ensemble des malades BPCO



**Figure 26 : la fréquence des comorbidités cardiovasculaires**

## 2-La répartition des différentes comorbidités cardiovasculaires :

**Tableau 28 : la répartition des différentes comorbidités cardiovasculaires.**

Les comorbidités cardiovasculaires	Effectif	Pourcentage
Hypertension artérielle	82	35.5%
Cœur pulmonaire chronique	20	8.7%
Dysfonction VG	09	3.9%
Accident vasculaire cérébral	05	2.2%
Troubles du rythme	22	9.5%
Hypertrophie ventriculaire gauche	18	7.8%
Coronaropathies	09	3.9%
Cardiopathies ischémiques	11	4.8%
Thromboses veineuses profondes	03	1.3%
<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>100%</b>

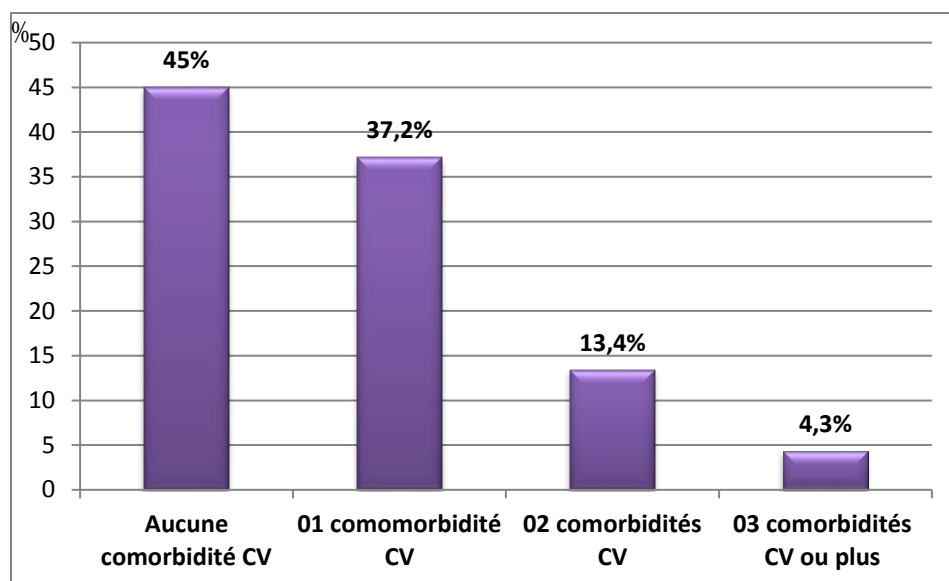
179 comorbidités cardiovasculaires ont été identifiées chez 55% des malades BPCO .

L'hypertension artérielle était la comorbidité cardiovasculaire la plus fréquente dans notre population de BPCO (35.5%) suivi des troubles du rythme (9.5%).

Le nombre de comorbidités cardiovasculaires était variable entre les malades.

**Tableau 29 : La fréquence des malades BPCO avec une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires :**

Le nombre de comorbidité CV	Effectifs	Pourcentage
Aucune comorbidité CV	104	45
01 comorbidité CV	86	37,2
02 comorbidités CV	31	13,4
03 comorbidités CV ou plus	10	4,3
<b>Total</b>	<b>231</b>	<b>100</b>



**Figure 27 : la répartition des malades selon le nombre de comorbidités cardiovasculaires**

Pour les malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires ; 37.2% présentaient une seule comorbidité cardiovasculaires, 13.4% avaient 2 comorbidités CV , 4.3% présentaient 3 comorbidités CV .

## 2-Description du groupe de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires :

### 1-la répartition des malades en fonction de l'âge :

Le groupe de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires correspondait à un effectif de 127 malades, avec un âge moyen est de 65 ans  $\pm$  de 8,9 ans. La médiane est de 65 ans. Les extrêmes d'âge étaient de 45 et 87 ans. Environ 67% étaient âgés de plus de 61 ans.

**Tableau 30 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les classes d'âge**

Classes d'âge	Effectifs	Pourcentage
40-50 ans	5	3,9%
51-60 ans	37	29,1%
61-70ans	49	38,6%
71-80ans	30	23,6%
au delà de 81ans	6	4,7%
Total	127	100,0

### 2-la répartition des malades en fonction du sexe :

Le groupe de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires comportait une seule femme.

La seule patiente était âgée de 59 ans, retraitée, ancienne cadre d'administration, cumulant plus de 40 paquets/années, non sevrée elle présentait une BPCO stade 3, grade C, suivie pour hypertension artérielle et diabète type 2

### 3- Les habitudes tabagiques du groupe de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires :

#### **-Dose cumulée du tabagisme :**

La dose cumulée moyenne du tabagisme était de 52.43 paquets/an  $\pm$  32.43  
La médiane était de 46.50 paquets.



***-la durée du tabagisme :***

La durée du tabagisme était en moyenne de 42.99 ans,  $\pm$  12.78 .

La médiane de 41 ans.

***-la dose cumulée du tabagisme 10 paquets/an :***

**Tableau 31 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon la dose cumulée du tabagisme.**

Tabagisme cumulée 10P/ an	Effectifs	Pourcentage
Moins de 10 paquets/an	1	0,85%
Plus de 10 paquets/an	99%	99%
Total	117	100

Chez le groupe de malades fumeurs actuels et anciens tabagique (N=117), 99% des malades avaient cumulé un tabagisme de plus de 10 paquets années

**4-la répartition des malades en fonction de l'indice de masse corporelle :**

**Tableau 32 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon l'indice de masse corporelle.**

Indice de masse corporelle	Effectifs	Pourcentage
<20	42	33,1
20-24	39	30,7
25-29	34	26,8
>30	12	9,4
Total	127	100,0

La majorité des BPCO avec comorbidités cardiovasculaires (70%) avaient un IMC supérieur à 20kg/m<sup>2</sup>.

5-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires en fonction du score mMRC de la dyspnée :

**Tableau 33 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires en fonction du score mMRC**

Score m MRC	Effectifs	Pourcentage
Score 0-1	28	22.1%
Score 2	54	42,5%
Score 3	22	17,3%
Score 4	23	18,1%
Total	127	100

Environ 78% des malades avaient un score mMRC  $\geq 2$ , dont 42% ont un score à 2.

6-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon La classification du VEMS ( GOLD 2006) :

**Tableau 34: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon La classification du VEMS ( GOLD 2006) :**

Classification VEMS	Effectifs	Pourcentage
Stade I	7	5,5%
Stade II	58	45,6%
Stade III	46	36,2%
Stade IV	16	12,5%
Total	127	100,0

La moitié des malades avec comorbidités cardiovasculaires ; (49.6%) présentaient une obstruction bronchique sévère, stade III et IV.

7-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon le statut exacerbateur :

**Tableau 35 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon le statut exacerbateur fréquent**

Le statut exacerbateur fréquent	Effectifs	Pourcentage
0 à 1 exacerbation/an	112	88,8
2 exacerbations /an	15	11,2
Total	127	100,0

11% des patients ont présenté 2 exacerbations ou plus durant la première année.

8-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon le score CAT :

**Tableau 36: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon le score CAT :**

Le score de la qualité de vie	Effectifs	Pourcentage
CAT <10	11	11,95
CAT >10	81	88,04
Total	92	100

Le score à été remis chez 92 malades BPCO (73%) avec comorbidités cardiovasculaires dont 88 % avaient déclaré avoir un retentissement sur leur qualité de vie.

09-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon la survenue ou non d'exacerbation

**Tableau 37: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon la survenue ou non d'exacerbation**

La survenue d'exacerbation	Effectifs	Pourcentage
Aucune exacerbation	61	48,0%
Survenue d'au moins une exacerbation	66	52%
Total	127	100%



52 % des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires avaient présenté au moins une exacerbation.

*10-la répartition des malades selon les résultats de marche de 6 minutes :*

**Tableau 38: la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les résultats du test de marche de 6 minutes.**

Distance parcourue	Effectifs	Pourcentage
sup ou égal a 350	32	45,7%
250-349	26	37,1%
150-259	7	10%
moins de 149	5	7.1%
Total	70	100

Le test de marche de 6 minutes a été réalisé chez 56% (N=131) des malades atteints de BPCO avec comorbidités cardiovasculaires, dont environ 46% avaient un périmètre de marche supérieur à 350 mètres, 37% avaient un périmètre supérieur à 250 mètres, 10% ont un périmètre supérieur à 150m, et 7% ont parcouru moins de 149 m.

*11-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les recommandations GOLD 2011*

**Tableau 39 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon les recommandations GOLD 2011**

Classification GOLD 2011	Effectifs	Pourcentage
Grade A	7	7,6%
Grade B	32	34,7%
Grade C	40	43,4%
Grade D	13	14,1%
Total	92	100%

Les recommandations GOLD 2011 ont été appliqués chez 73% des malades, dont la majorité, environ 57,5% des malades appartenait au groupes sévères C et D, 35% ont été classés dans le groupe B et 8% ont été classés dans le groupe A.

12-la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon l'index BODE

**Tableau 40 : la répartition des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires selon l'index BODE**

Score Bode	Effectifs	Pourcentage
quartile 1	24	34,2%
quartile 2	24	34,2%
quartile 3	14	20%
quartile 4	8	11,4%
Total	70	100%

L'index BODE a été évalué chez 57% (N=131), dont la moitié environ avait des comorbidités cardiovasculaires, qui majoritairement (68%) appartenaient au quartile 1 et 2 de l'indice BODE. Environ 30% des malades étaient du quartile 3 et 4.

### 3- Etude des paramètres cliniques et fonctionnelles chez les patients BPCO selon la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires :

#### 1-la répartition selon les comorbidités et l'âge du patient

**Tableau 41 : la répartition selon les comorbidités et selon les classes d'âge**

Classes d'âge	Fréquence de comorbidités cardiovasculaire		Total
	Absence	Présence	
40-50 ans	10 9,6%	5 3,9%	15 6,5%
51-60 ans	25 24,0%	37 29,1%	62 26,8%
61-70ans	43 41,3%	49 38,6%	92 39,8%
71-80 ans	18 17,3%	30 23,6%	48 20,8%
au delà de 81 ans	8 7,7%	6 4,7%	14 6,1%
Total	104 100,0%	127 100,0%	231 100,0%

Les sujets BPCO âgés entre 61 ans et 70 étaient les plus fréquents même en présence de comorbidités cardiovasculaires. Aussi, il a été constaté une prédominance de sujets avec ces comorbidités dans tous les groupes d'âge, notamment chez les malades âgés de plus de 51 ans. Par contre, chez les sujets âgés de plus de 81 ans, la fréquence des comorbidités cardiovasculaires était plus faible. Chez les sujets âgés de plus de 81% avec un très faibles effectif,

Comparativement au groupe de BPCO sans comorbidités cardiovasculaires, dans les tranches d'âge 51-60 ans et 71- 80 ans , la fréquence de ces comorbidités était plus fréquente.

## 2-La répartition selon les comorbidités et les habitudes tabagiques des malades :

**Tableau 42 : la répartition selon les comorbidités et les habitudes tabagiques des malades :**

Statut tabagique	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Non fumeur	11 10,6%	9 7,1%	20 8,6%
Ancien fumeur et fumeur actuel	93 89,4%	118 92,9%	211 91,3%
Total	104 100%	127 100%	231 100%

Les comorbidités cardiovasculaires étaient plus fréquentes chez les sujets fumeurs actuels et ayant un antécédent de tabagisme chronique (92% vs 7%).( $P<0.3$ ).

Parmi les sujets fumeurs (N=211) ; dans le groupe BPCO avec comorbidités cardiovasculaires (N=117) c'est 99% qui avaient déclaré avoir fumé plus de 10 paquets années (N=116) ( $P<0.2$ )

Il n'existe pas de relation significative entre la coexistence de comorbidités cardiovasculaires avec la dose cumulée du tabagisme, et durée de consommation du tabagisme.

### 3-la répartition selon les comorbidités cardiovasculaires et l'indice de masse corporelle

**Tableau 43 : la répartition des comorbidités cardiovasculaires en fonction de l'indice de masse corporelle**

IMC	Fréquence de comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
<20	35	42	77
	33,7%	33,1%	33,3%
20-24	45	39	84
	43,3%	30,7%	36,4%
25-29	16	34	50
	15,4%	26,8%	21,6%
>30	8	12	20
	7,7%	9,4%	8,7%
Total	104	127	231
	100 %	100%	100%

Les malades avec un IMC supérieur à 25 Kg/m<sup>2</sup> étaient plus fréquemment retrouvés dans le groupe BPCO et comorbidités cardiovasculaires(36% vs 23%), sans différence significative.

4-la répartition des malades BPCO selon la présence de comorbidités cardiovasculaire et le Score mMRC :

**Tableau 44 : la répartition des malades avec ou sans comorbidités cardiovasculaires et le score mMRC**

Score mMRC	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Score 0-1	45	28	73
	43,2%	22,1%	31.6%
Score 2	39	54	93
	37,5%	42.5%	40.2%
Score 3	14	22	36
	13,4%	17,3%	15.6%
Score 4	6	23	29
	5,7%	18,1%	12,6%
Total	104	127	231
	100%	100%	100%

Les malades BPCO avec comrbidités cardiovasculaires avaient un score m MRC plus sévère ; 80 % avaient un score supérieur à 2 vs 57% dans l'autre groupe (P=0.004).

5-la répartition selon la présence de comorbidités cardiovasculaires et le score CAT :

**Tableau 45 : la répartition des malades avec ou sans comorbidités cardiovasculaires et le score CAT**

Score CAT	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
CAT < 10	22	11	33
	28,9%	11,9%	19,6%
CAT > 10	54	81	135
	71%	88%	80,3%
Total	76	92	168
	100%	100%	100%

La coexistence de comorbidités cardiovasculaires avait une association significative avec le retentissement sur la qualité de vie avec un score CAT supérieur à 10(P =0.01).

6-la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et la survenue ou non de l'exacerbation :

**Tableau 46 : la répartition des malades selon la survenue d'exacerbation aigue de BPCO en présence ou non de comorbidités cardiovasculaires.**

Survenue d'exacerbation	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Aucune exacerbation	57	61	118
	54,8%	48%	51,1%
Survenue d'au moins une exacerbation	47	66	113
	45,2%	52%	48,9%
Total	104	127	231
	100%	100%	100%

La survenue d'exacerbation aigue de BPCO a été plus fréquemment observée chez les malades avec comorbidités cardiovasculaires, 52% vs 45%, sans association significative.

7-la répartition selon les comorbidités cardiovasculaires et statut exacerbateur du malade :

**Tableau 47 : la répartition selon les comorbidités cardiovasculaires au statut exacerbateur fréquent exacerbateur**

Le statut exacerbateur fréquent	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
0-1 exacerbation/An	96 92,3%	112 88,8%	208 90%
2 exacerbations/An	8 7,6%	15 11,2%	23 10%
Total	104 100%	127 100%	231 100%

Durant la première année de suivi, le profil exacerbateur fréquent était plus marqué chez les malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires (11,2% vs 7,6%). Sans différence significative.



8-la répartition des malades selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et stades de sévérité de la BPCO (GOLD2006) :

**Tableau 48 : la répartition des malades selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et stades de sévérité de la BPCO (GOLD2006)**

Stade BPCO	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Stade I	7	7	14
	6,7%	5,5%	6%
Stade II	42	58	100
	40,3%	45,6%	43.2%
Stade III	39	46	85
	37,5,%	36,2%	15.6%
Stade IV	16	16	32
	15,3%	12,5%	12,6%
Total	104	127	231
	100%	100%	100%

La fréquence de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires a été plus importante seulement au stade II de la maladie. Aucune association n'a été constatée entre la coexistence de comorbidités cardiovasculaires et le stade de sévérité.

9-la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et recommandations GOLD 2011 :

**Tableau 49 : la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et recommandations GOLD 2011 :**

Grade de la BPCO	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Grade A	14	7	21
	18,4%	7,6%	12,5%
Grade B	17	32	49
	22,3%	34,7%	29,1%
Grade C	36	40	76
	47,3%	43,4%	45,2%
Grade D	9	13	22
	11,8%	14,1%	13%
Total	76	92	168
	100%	100%	100%

La classification de la BPCO selon le GOLD 2011 a été appliquée chez 72% des malades de la population d'étude , dont la moitié (N=92, 54% ) avaient des comorbidités cardiovasculaires. Dans le groupe B et le groupe D ; la fréquence de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires est plus importante par rapport aux malades sans comorbidités(P<0.02).

Groupe B : 34,7% vs 22,3% , Groupe D : 14% vs 11% .

10-la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et l'index BODE :

**Tableau 50 : la répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et l'index BODE :**

Score BODE	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Quartile 1	24	24	48
	39,3%	34,2%	36,6%
Quartile 2	21	24	45
	34,4%	34,2%	34,3%
Quartile 3	13	14	27
	21,3%	20%	20,6%
Quartile 4	3	8	11
	4,9%	11,4%	8,3%
Total	61	70	131
	46,5%	53,4%	100

Comme dans la population de l'étude, la coexistence de comorbidités cardiovasculaire n'était pas significativement associée au score BODE.

**11-La répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et la limitation du périmètre de marche :**

**Tableau 51 :\_La répartition selon la présence des comorbidités cardiovasculaires et la limitation du périmètre de marche \_:**

Distance parcourue	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
≥ a 350 mètres	16 26,2%	32 45,7%	48 36,6%
250-349 mètres	19 31,1%	26 37,1%	45 34,3%
150-259 mètres	20 32,7%	7 10%	27 20,6%
Moins de 149 mètres	6 9,8%	5 7,1%	11 8,3%
Total	61 46,5%	70 53,4%	131 100

Environ 30% (N=70) de la population de l'étude avec comorbidité cardiovasculaire avait réalisé un test de marche de 6 minutes . Il n'a pas été constaté une limitation à l'effort dans ce groupe de malades.

#### 4-Le profil des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires:

##### 1-L'hypertension artérielle :

##### 1- Association de l'hypertension artérielle au statut exacerbateur

**Tableau 52 : Association de l'hypertension artérielle au statut exacerbateur :**

Statut exacerbateur fréquent	HTA		Total
	Non	Oui	
0-1 exacerbation	134 89.9%	74 90.2%	208 90%
2 exacerbations ou 1 hospitalisation	15 10.1%	8 9.8%	23 10%
Total	149 100%	82 100%	231 100%

Parmi les malades BPCO avec hypertension artérielle, seul 10% avaient présenté 2 exaerbations ou plus dans l'année qui a suivi leur inclusion dans l'étude.2-Association de l'HTA avec le score m MRC de la dyspnée :

### 2-Association de l'HTA avec le score m MRC de la dyspnée :

**Tableau 53 : Association de l'HTA avec le score m MRC de la dyspnée.**

Score m MRC	HTA		Total
	Non	oui	
Score 0	9 6%	1 1.2%	11 4.8%
Score 1	45 30.4%	17 20.7%	62 26.8%
Score 2	51 34.4%	42 51,2%	93 40.2%
Score 3	23 15.8%	13 15,8%	36 15.6%
Score 4	20 13.5%	9 10,9%	29 12.6%
Total	148 100%	82 100%	231 100,0%

En présence d'HTA, la fréquence des malades avec un score m MRC sévère était plus importante. 78% avaient un score m MRC supérieur à 2 avec présence d'une association significative entre le score m MRC de la dyspnée et l'hypertension artérielle ( $P < 0.03$ ).

### 3-Association de l'HTA avec le score CAT :

**Tableau 54 : la répartition des malades en fonction du score CAT chez les malades BPCO avec HTA**

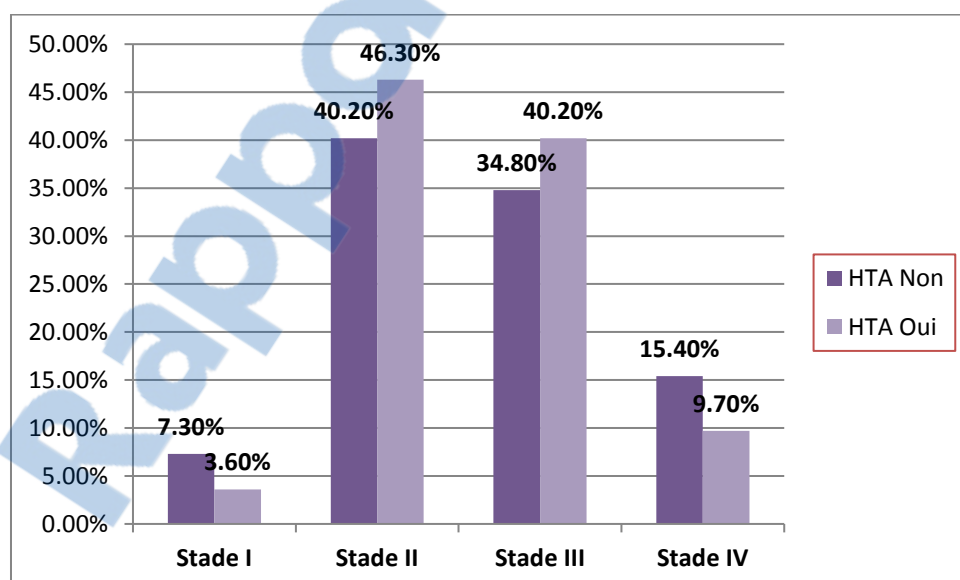
Score CAT	HTA		Total
	Non	Oui	
CAT < 10	27 27%	6 8.8%	33 19,6%
CAT > 10	73 73%	62 91.2%	135 80,3%
Total	100 100%	68 100%	168 100%

Parmi les malades BPCO avec HTA (N=82), 68 malades ont répondu au score CAT, dont une majorité 91.2% ont déclaré avoir un retentissement sur leurs qualité de vie ( $P<0.009$ ).

#### 4-Association de l'HTA avec la classification GOLD 2006 :

**Tableau 55 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2006 chez les malades BPCO avec HTA**

Stade	HTA		Total
	Non	Oui	
Stade I	11 7,3%	3 3,6%	14 6%
Stade II	60 40,2%	38 46,3%	100 43,2%
Stade III	52 34,8%	33 40,2%	85 36,7%
Stade IV	23 15,4%	8 9,7%	32 13,8%
Total	149 100,0%	82 100,0%	231 100,0%



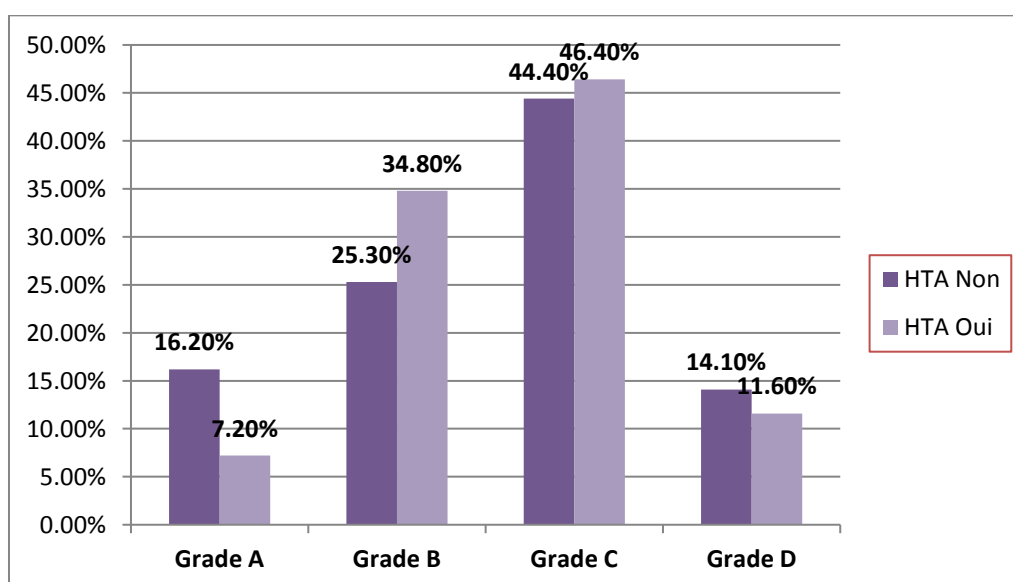
**Figure 28 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2006 chez les malades BPCO avec HTA**

Dans les stades II et III ; les malades avec une HTA étaient plus fréquents (stade II ; 46% vs 40% , dans le stade III ;40% vs 35%) . Dans le même groupe de BPCO avec HTA, les malades de stades sévères III et IV sont plus fréquents que dans le stade II (50% vs 46%).(P<0.2).

#### 5-Association de l'HTA avec la classification GOLD 2011 :

**Tableau 56 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2011 Chez les malades BPCO avec HTA**

Grade BPCO	HTA		Total
	Non	Oui	
Grade A	16 16,2%	5 7,2%	21 12,5%
Grade B	25 25,3%	24 34,8%	49 29,2%
Grade C	44 44,4%	32 46,4%	76 45,2%
Grade D	14 14,1%	8 11,6%	22 13,1%
Total	99 100,0%	69 100,0%	168 100,0%



**Figure 29 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2011 chez les malades BPCO avec HTA**



La fréquence de malades avec HTA était plus importante dans le grade B et C (Grade B :34,8% vs 25% , Grade C : 46% vs 44%).(P<0.2)

## 2-Le dysfonctionnement du ventricule gauche :

### 1-Association de la dysfonction ventriculaire gauche avec le statut exacerbateur :

**Tableau 57: la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec dysfonction ventriculaire gauche**

Statut exacerbateur fréquent	Dysfonction VG		Total
	Non	Oui	
0 à 1 exacerbation/an	200 90,1%	8 88,9%	208 90,%
2 exacerbations ou /an	22 9,9%	1 11,1%	23 10,%
Total	222 100,0%	9 100,0%	231 100,0%

Un malade parmi ceux qui présentaient une dysfonction du VG (N=9) avait présenté plus de deux exacerbations dans l'année qui a suivi son inclusion dans l'étude.(P<0.9)

### 2-Association de la dysfonction ventriculaire gauche avec le score m MRC :

**Tableau 58 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec dysfonction du ventricule gauche**

Score m MRC	Dysfonction VG		Total
	Non	Oui	
Score 0	10 4,5%	0 0,0%	11 4,8%
Score 1	61 27,4%	1 11,1%	62 26,8%
Score 2	88 39,6%	5 55,6%	93 40,2%
Score 3	35 15,6%	1 11,1%	36 15,6%
Score 4	27 12,1%	2 22,2%	29 12,6%
Total	222 100,0%	9 100,0%	231 100,0%

En présence de dysfonction du VG, les malades présentaient majoritairement un score m MRC plus sévère (supérieur à 2) . (P<0.9).

### 3-Association de la dysfonction ventriculaire gauche avec le score de la qualité de vie :

**Tableau 59 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie CAT chez les malades BPCO avec dysfonction du ventricule gauche**

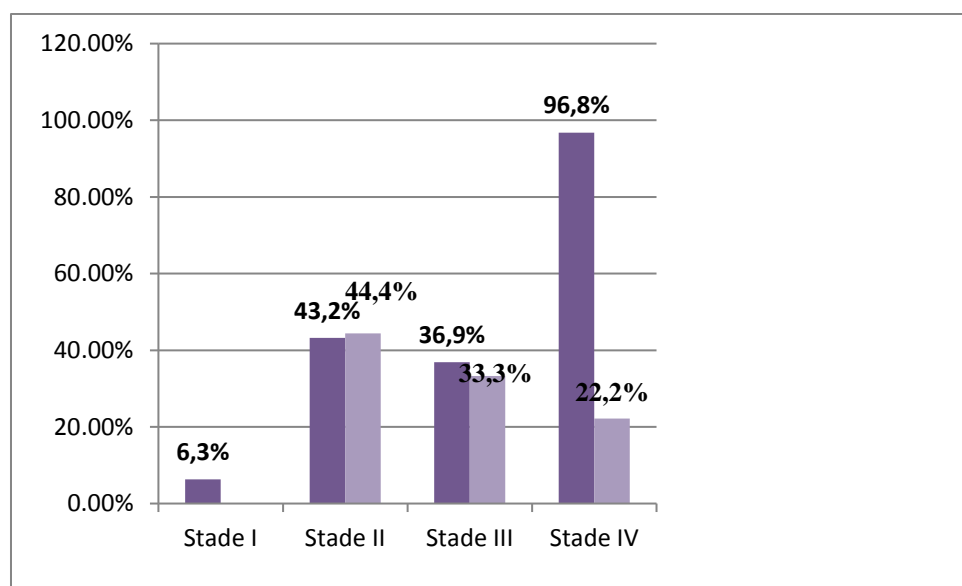
Score CAT	Dysfonction VG		Total
	Non	Oui	
Score CAT<10	32 19,7%	1 16,7%	33 19,6%
Score CAT >10	130 80,2%	5 83,3%	135 80,3%
Total	162 100,0%	6 100,0%	168 100,0%

6 patients ont été évalués avec le score CAT parmi les malades BPCO avec une dysfonction du VG , dont 5 avaient un score supérieur à 10 (P<0.9).

#### 4-Association de la dysfonction ventriculaire gauche avec La classification GOLD 2006 :

**Tableau 60 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2006 chez les malades BPCO avec dysfonction VG**

Stade de la BPCO	Dysfonction VG		Total
	Non	Oui	
Stade I	14 6.3%	0 0%	14 6%
Stade II	96 43.2%	4 44.4%	100 43.2%
Stade III	82 36.9%	3 33.3%	85 36.7%
Stade IV	30 96,8%	2 22.2%	32 13.8%
Total	222 100%	9 100%	231 100%

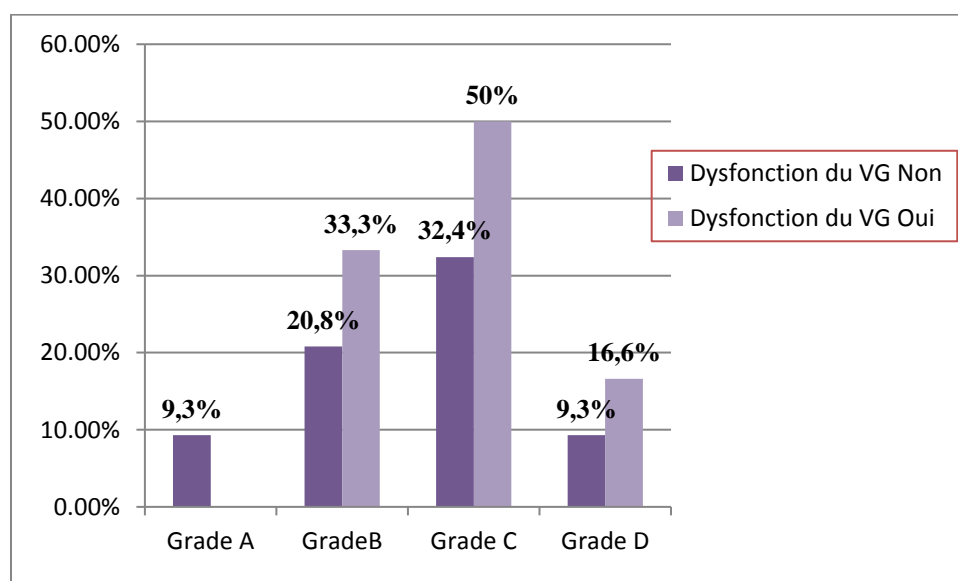


La proportion de malades BPCO avec une dysfonction du VG était plus légèrement supérieur en stades II de la maladie ( $P < 0.9$ )

### 5-Association de la dysfonction ventriculaire gauche avec la classification GOLD 2011 :

**Tableau 61 : la répartition des malades en fonction de la classification GOLD 2011 chez les malades BPCO avec dysfonction VG**

Grade de la BPCO	Dysfonction VG		Total
Total	225 100%	6 100%	231 100%
Grade A	9,3%	0,0%	12,5%
Grade B	47 20,8%	2 33,3%	49 29,1%
Grade C	73 32,4%	3 50%	76 45,2%
Grade D	21 9,3%	1 16,6%	22 13,9%



**Figure 30 : la répartition des malades avec dysfonction ventriculaire gauche selon les recommandations GOLD 2011**

La dysfonction ventriculaire gauche était absente chez les malades BPCO grade A, 2 cas ont été relevés dans le grade B. Dans le grade C, 3 cas ont été relevés, et 1 cas dans le grade D, sans différence significative ( $P < 0.8$ ).

### 3-les troubles du rythme :

#### 1-Association des troubles du rythme avec le statut exacerbateur

**Tableau 62 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec les troubles du rythme**

Le statut exacerbateur fréquent	Troubles du rythme		Total
	Non	Oui	
0 à 1 exacerbation/an	188 89,9%	20 90.9%	208 90%
2 exacerbation/ an	21 10%	2 9%	23 10%
Total	209 100%	22 100%	231 100%

Le profil exacerbateur n'était pas plus fréquent en présence des troubles du rythme,( $P < 0.8$ ).

#### 2-Association des troubles du rythme avec le score m MRC de la dyspnée :

**Tableau 63 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec les troubles du rythme**

Score m MRC de la dyspnée	Troubles du rythme		Total
	Non	Oui	
score 0	10 4.7%	1 4.5%	11 4.8%
Score 1	59 28.2%	3 13.6%	62 26.8%
Score 2	83 39.7%	10 45,4%	93 40.2%
Score 3	29 13.8%	7 31.8%	36 15.6%
Score 4	28 13.3%	1 4.5%	29 12.6%
Total	209 100%	22 100%	231 100%

En présence de troubles du rythme, les malades BPCO avec score m MRC supérieur à 2 était plus fréquents (82% vs 18% avec un score m MRC 0 et 1) ( $P<0.2$ ).

### 3-Association des troubles du rythme avec le score CAT :

**Tableau 64 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie CAT chez les malades BPCO avec les troubles du rythme.**

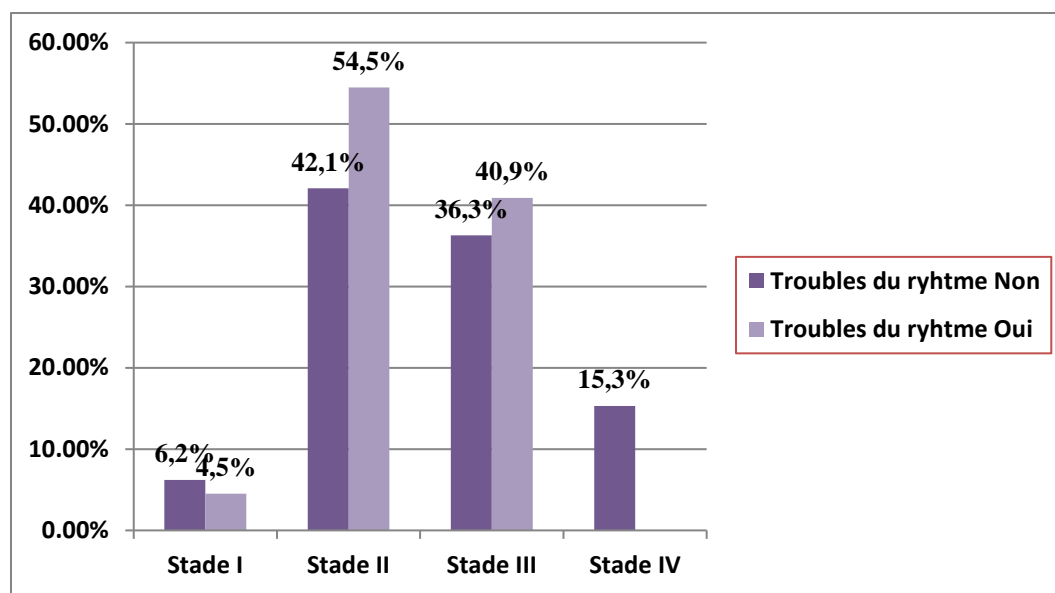
Score CAT	Troubles du rythme		Total
	Non	Oui	
Score CAT<10	28 18.6%	5 27.7%	33 19,6%
Score CAT >10	122 81,3%	13 72.2%	135 80,3%
Total	150 100,0%	18 100,0%	168 100,0%

Chez les malades BPCO qui avaient répondu au score CAT, 18 avaient des troubles de rythme. La majorité (N=13) avait un retentissement sur la qualité de vie. ( $P=0.4$ )

### 4-Association des troubles du rythme à la classification GOLD 2006 :

**Tableau 65 : la répartition des malades BPCO avec trouble du rythme selon les recommandations GOLD 2006**

Stade de la BPCO	Dysfonction VG		Total
	Non	Oui	
Stade 1	13 6.2%	1 4.5%	14 6%
Stade 2	88 42.1%	12 54.5%	100 43.2%
Stade 3	76 36.3%	9 40.9%	85 36.7%
Stade 4	32 15.3%	0 0%	32 13.8%
Total	209 100%	22 100%	231 100%



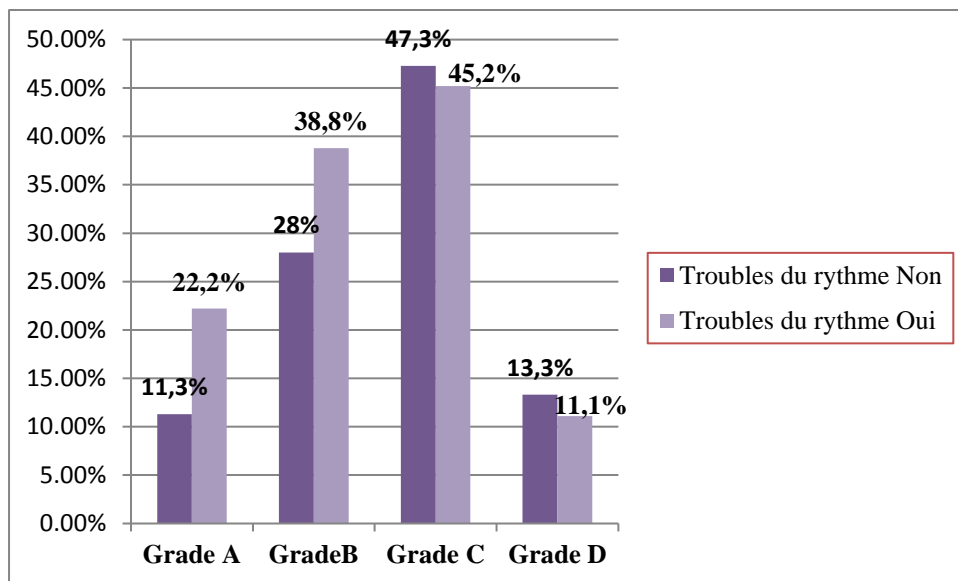
**Figure 32 : la répartition des malades BPCO avec troubles du rythmes selon les recommandations GOLD 2006**

Les troubles du rythme étaient présents du Stade I au stade III. Les malades du stade II et III avec présence de troubles du rythme étaient plus fréquents (Stade II :54% vs 42%, Stade III :41% vs 36%) .

#### 5-Association des troubles du rythme avec La classification GOLD 2011 :

**Tableau 66 : la répartition des malades BPCO avec troubles du rythme selon les recommandations GOLD 2011**

Grade de la BPCO	troubles du rythme		Total
	absence	Présence	
Grade A	17	4	21
	11.3%	22.2%	12.5%
Grade B	42	7	49
	28%	38.8%	29.1%
Grade C	71	5	76
	47.3%	27.7%	45.2%
Grade D	20	2	22
	13.3%	11.1%	13%
Total	150	18	168
	100%	100%	100,0%



**Figure 33 : la répartition des malades avec troubles du rythme selon les recommandations GOLD 2011**

Les troubles du rythmes étaient présents à tous les grades de la BPCO, ils prédominaient dans le grade A (22% vs 11 %) et dans le grade B (39% vs 28%), leurs fréquences se rapprochaient dans le grade C et D.

#### 4-Le cœur pulmonaire chronique :

##### 1-Association du cœur pulmonaire chronique au statut exacerbateur :

**Tableau 67: la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique**

Statut exacerbateur fréquent	Cœur pulmonaire chronique		Total
	Non	Oui	
0 à 1 exacerbation/an	191	17	208
	90,5%	85,0%	90,0%
2 exacerbations /an	20	3	23
	9,5%	15,0%	10,0%
Total	211	20	231
	100%	100%	100,0%

En présence de cœur pulmonaire chronique, les malades avec profil exacerbateur n'étaient pas plus fréquents ( $P < 0.6$ ).



### 2-Association du cœur pulmonaire chronique au score m MRC :

**Tableau 68 : la répartition des malades en fonction du Score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique**

Score m MRC	Cœur pulmonaire chronique		Total
	Non	Oui	
Score 0	10 4,7%	1 5,0%	11 4,8%
Score 1	60 28,4%	2 10,0%	62 26,8%
Score 2	86 40,7%	7 35%	93 40,2%
Score 3	33 15,6%	3 15%	36 15,6%
Score 4	22 10,4%	7 35%	29 12,6%
Total	211 100,0%	20 100,0%	231 100,0%

En présence d'un cœur pulmonaire chronique (N=20), les malades BPCO avec score m MRC supérieur à 2 étaient plus fréquents (85% vs 15% pour le score 0 et 1 ( $P<0.05$ )).

### 3-Association du cœur pulmonaire chronique au score CAT :

**Tableau 69: la répartition des malades en fonction du Score de la qualité de vie chez les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique**

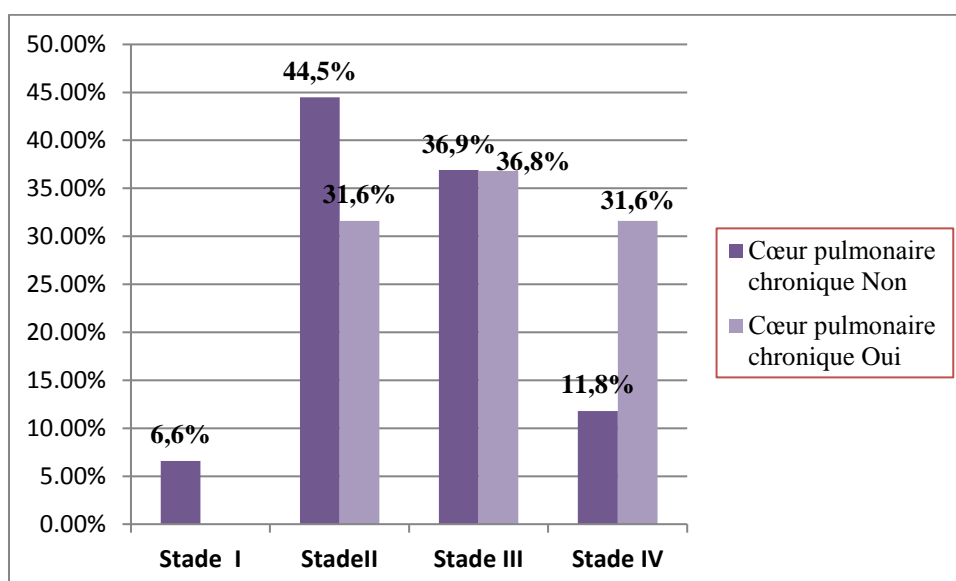
Score CAT	Troubles du rythme		Total
	Non	Oui	
Score CAT<10	31 20.1%	2 27.7%	33 19,6%
Score CAT >10	123 79.8%	12 72.2%	135 80,3%
Total	154 100%	14 100%	168 100,0%

Parmi les malades BPCO qui avaient répondu au score CAT, 14 avaient un cœur pulmonaire chronique, dont 12 avaient un score supérieur à 10 ( $P<0.7$ )

#### 4-Association du cœur pulmonaire chronique à la classification GOLD 2006 :

**Tableau 70 : la répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon la classification GOLD 2006**

Stade de la BPCO	Cœur pulmonaire chronique		Total
	Non	Oui	
Stade I	14 6,6%	0 0,0%	14 6%
Stade II	94 44,5%	6 31,6%	100 43.2%
Stade III	78 36.9%	7 36,8%	85 36.7%
Stade IV	25 11,8%	7 31,6%	32 13.8%
Total	211 100%	20 100,%	231 100,0%



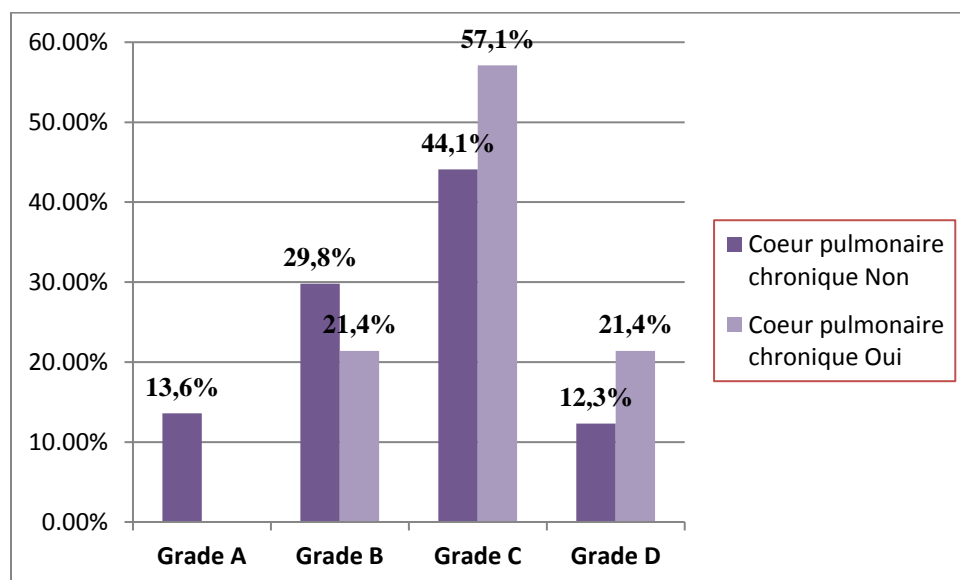
**Figure 31 : Répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon la classification GOLD 2006**

Dans le stade IV, la fréquence du cœur pulmonaire chronique était nettement plus importante. Au stade III ; il a été noté la même fréquence.

### 5-Association du coeur pulmonaire chronique a la classification GOLD 2011 :

**Tableau 71 : la répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon les recommandations GOLD 2011**

Grade de la BPCO	Coeur pulmonaire chronique		Total
	Non	Oui	
Grade A	21 13,6%	0 0%	21 12,5%
Grade B	46 29,8%	3 21,4%	49 29,2%
Grade C	68 44,1%	8 57,1%	76 45,2%
Grade D	19 12,3%	3 21,4%	22 13,1%
Total	154 100,0%	14 100%	168 100,0%



**Figure 32 : la répartition des malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique selon les recommandations GOLD 2011**

Les malades BPCO avec cœur pulmonaire chronique étaient classés plus fréquemment en grade C (57.1% vs 44,1%), avec une nette prédominance de cette fréquence au Grade D (21,4% vs 12,3%)(P<0.1).



## 5-Hypertrophie ventriculaire gauche :

### 1-Association de l'hypertrophie ventriculaire gauche au statut exacerbateur :

**Tableau 72 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche**

Le statut exacerbateur fréquent	HVG		Total
	Non	Oui	
0 à 1 exacerbation/an	192 90,1%	16 88,9%	208 90,0%
2 exacerbation/an	21 9,9%	2 11,1%	23 10,0%
Total	213 100,0%	18 100,0%	231 100,0%

En présence d'hypertrophie ventriculaire gauche, les malades avec profil exacerbateur n'étaient pas plus fréquents.( $P<0.8$ ).

### 2-Association de l'hypertrophie ventriculaire gauche(HVG) au score m MRC :

**Tableau 73 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche**

Score m MRC	HVG		Total
	Non	Oui	
Score 0	10 4,6%	0 0,0%	11 4,8%
Score 1	58 27,2%	4 22,2%	62 26,8%
Score 2	85 39,9%	8 44,4%	93 40,2%
Score 3	33 15,4%	2 11,1%	36 15,6%
Score 4	25 11,7%	4 22,2%	29 12,6%
Total	213 100,0%	18 100,0%	231 100,0%

En présence de l'hypertrophie ventriculaire gauche, la fréquence des malades avec un score m MRC supérieur à 2 était plus importante (78% vs 22% pour le score 0 et 1 ( $P<0.4$ )).

### 3-Association de l'hypertrophie ventriculaire gauche(HVG) au score de la qualité de vie :

**Tableau 74 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie CAT chez les malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche**

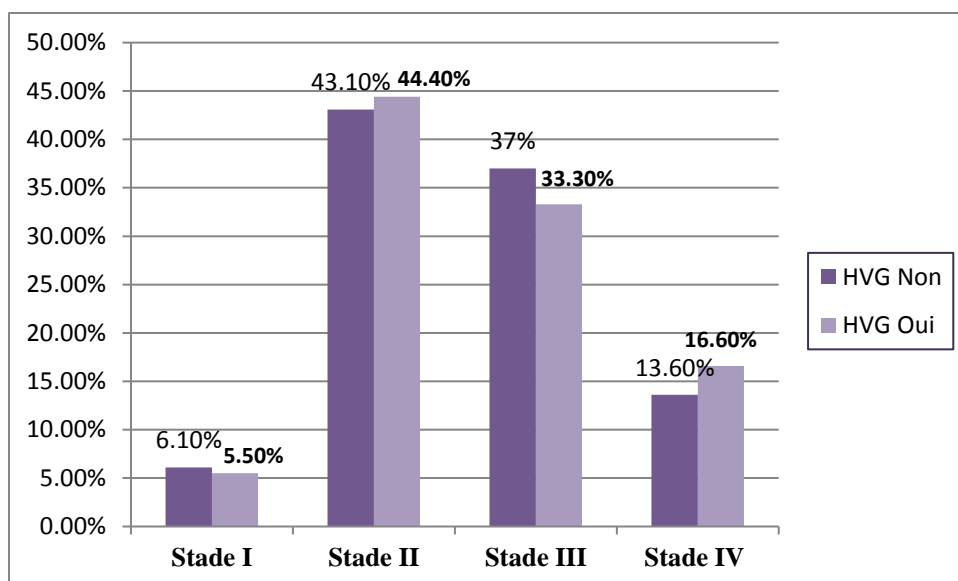
CAT	HVG		Total
	Non	Oui	
CAT <10	31	2	33
	20%	15,4%	19.6%
CAT >10	124	11	135
	80%	84,6%	80.3%
Total	155	13	168
	100,0%	100,0%	100,0%

En présence de l'hypertrophie ventriculaire gauche, les malades avec un score de qualité de vie élevé étaient plus fréquents (11 vs 2) ( $P=0.7$ )

### 4-Association de l'hypertrophie ventriculaire gauche a la classification GOLD 2006 :

**Tableau 75 : la répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon la classification GOLD 2006**

Stade de la BPCO	HVG		Total
	Non	Oui	
Stade I	13	1	14
	6,1%	5,5%	6%
Stade II	92	8	100
	43,1%	44,4%	43,8%
Stade III	79	6	85
	37%	33,3%	36,7%
Stade IV	29	3	32
	13,6%	16,6%	13,8%
Total	213	18	231
	100,0%	100,0%	100,0%



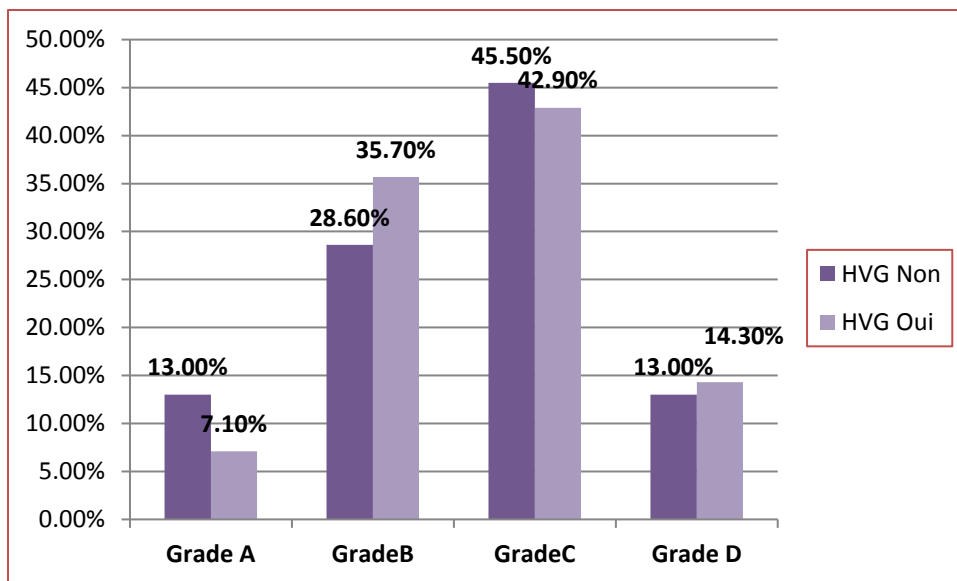
**Figure 33 : la répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon la classification GOLD 2006**

Dans le stade II et IV la fréquence de malades avec HVG était légèrement plus importante ( $P < 0.8$ ).

#### 5-Association de l'hypertrophie ventriculaire gauche a la classification GOLD 2011 :

**Tableau 76: répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon les recommandations GOLD 2011**

Grade de la BPCO	HVG		Total
	Non	Oui	
Grade A	20	1	21
	13,0%	7,1%	12,5%
Grade B	44	5	49
	28,6%	35,7%	29,2%
Grade C	71	5	76
	45,5%	42,9%	45,2%
Grade D	20	2	22
	13,0%	14,3%	13,1%
Total	155	13	168
	100,0%	100,0%	100,0%



**Figure 34 : la répartition des malades BPCO avec hypertrophie ventriculaire gauche selon les recommandations GOLD 2011**

Les malades avec HVG appartenait souvent au Grade B et grade C, avec une légère prédominance dans le Grade B et le Grade D ( $P < 0.8$ )

## 6-Les coronaropathies :

### 1-association des coronaropathie au statut exacerbateur :

**Tableau 77 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec coronaropathies**

Le statut exacerbateur fréquent	Les coronaropathies		Total
	Non	Oui	
0 à 1 exacerbation/an	199	9	208
	89.6%	100%	90,0%
2 exacerbation/an	23	0	23
	10.4%	0%	10,0%
Total	222	9	231
	100,0%	100,0%	100,0%

En présence de coronaropathies, les malades avec profil exacerbateur n'étaient pas plus fréquents, ( $P < 0.6$ ).

## 2-Association des coronaropathie au score m MRC :

**Tableau 78 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec coronaropathies**

Score m MRC	Les coronaropathies		Total
	Non	Oui	
Score 0	11 5,3%	0 0,0%	11 4,8%
Score 1	61 29,9%	1 11,9%	62 26,8%
Score 2	87 39,9%	6 66,6%	93 40,2%
Score 3	34 42,6%	2 22,2%	36 15,6%
Score 4	29 14,2%	0 0%	29 12,6%
Total	204 100,0%	9 100,0%	231 100,0%

En présence de coronaropathies, les malades BPCO, présentaient fréquemment un score m MRC  $\geq 2$  ,( $P < 0.3$ ).

## 3-Association des coronaropathies au score de la qualité de vie :

**Tableau 79 : la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie chez les malades BPCO avec coronaropathies**

CAT	Les coronaropathies		Total
	Non	Oui	
CAT <10	3 21.2%	0 0%	3 19.6%
CAT >10	128 82.5%	7 100%	135 80.3%
Total	155 100,0%	7 100%	168 100,0%

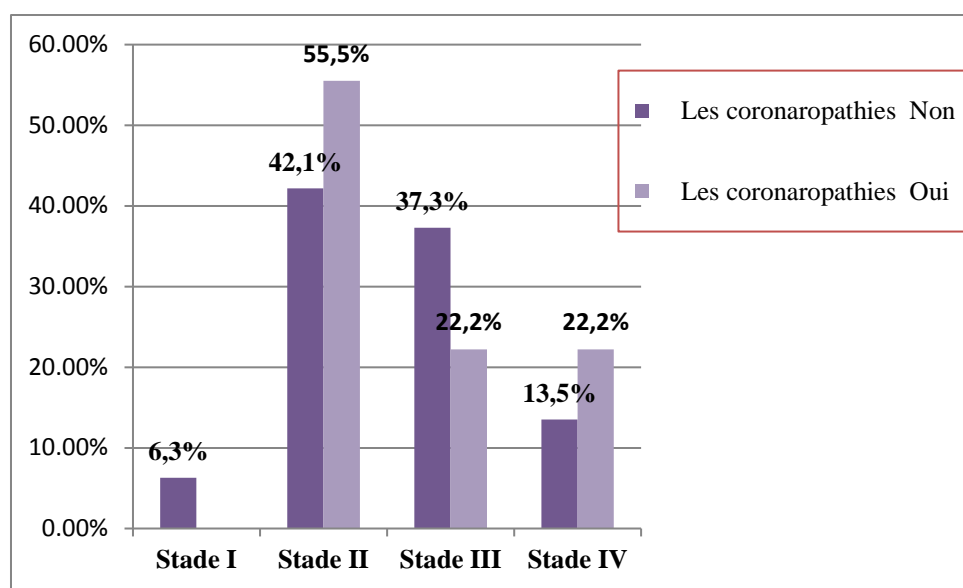
Le score CAT a été évalué chez 7 malades parmi les 9 malades BPCO qui avaient une coronaropathie associée. Tous les malades évalués avaient un score supérieur à 10 ( $P < 0.4$ ).



4-Association des coronaropathies a la classification GOLD 2006 :

**Tableau 80: la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2006**

Stades de la BPCO	Les coronaropathies		Total
	Non	Oui	
Stade I	14	0	14
	6,3%	0%	6%
Stade II	95	5	100
	42,17	55,5%	43,8%
Stade III	83	2	85
	37,3%	22,2%	36,7%
Stade IV	30	2	32
	13,5%	22,2%	13,8%
Total	222	9	231
	100,0%	100%	100,0%



**Figure 38 : la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2006**

55% des malades BPCO avec coronaropathies étaient classés stade II. Le même résultat a été constaté pour les malades du Stade IV, où la fréquence de malades BPCO avec coronaropathies dépassait celle des malades sans cette comorbidité (22% vs 13%).

#### 5-association des coronaropathies à la classification GOLD 2011 :

**Tableau 81: la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2011**

Grade de la BPCO	Coronaropathies		Total
	Non	Oui	
Grade A	20	1	21
	9%	11.1%	100,0%
Grade B	46	3	49
	20.7%	33.3%	100,0%
Grade C	71	5	76
	31.9%	55,5%	100,0%
Grade D	22	0	22
	9.9%	0%	100,0%
Total	222	9	168
	100,0%	100,0%	100,0%

**Figure 35 : la répartition des malades BPCO avec coronaropathies selon les recommandations GOLD 2011**

Les malades BPCO avec coronaropathies étaient classés plus fréquemment en grade C (N=5), et grade b (N=3) . Un seul malade a été classé en grade A, aucun malade n'a été classé en grade D ( $P<0.5$ ).

**7- Les cardiopathies ischémiques :**

*1-Association des cardiopathies ischémiques au statut exacerbateur :*

**Tableau 82 : la répartition des malades en fonction du nombre d'exacerbation dans l'année chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques**

Le statut exacerbateur	IDM		Total
	Non	Oui	
0 à 1 exacerbation/an	200 90,9%	8 72,7%	208 90,0%
>2exacerbations/An	20 9,1%	3 27,3%	23 10,0%
Total	220 100,0%	11 100,0%	231 100,0%

En présence de cardiopathies ischémiques, 8 malades ont présenté pas plus d' une exacerbation durant la première année qui avaient suivi leurs inclusion, et 3 avaient présenté au moins 2 exacerbations. Avec la présence d'une différence significative entre les deux groupes de BPCO ( $P<0.1$ ).

### 2-Association des cardiopathies ischémiques au score m MRC :

**Tableau 83 : la répartition des malades en fonction du score m MRC de la dyspnée chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques**

Score m MRC	Les cardiopathies ischémiques		Total
	Non	Oui	
Score 0	10 4,5%	0 0,%	11 4,8%
Score 1	60 27,2%	1 9,%	62 26,8%
Score 2	85 38,6%	5 45,4%	93 40,2%
Score 3	34 15,4%	4 36,3%	36 15,6%
Score 4	28 12,7%	1 9%	29 12,6%
Total	220 100,0%	11 100,0%	231 100,0%

En présence de cardiopathies ischémiques, les malades BPCO, présentaient fréquemment un score m MRC > 2 (N= 10 vs 1)(P<0.2)

### 3-Association des cardiopathies ischémiques au score CAT :

**Tableau 84: la répartition des malades en fonction du score de la qualité de vie chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques**

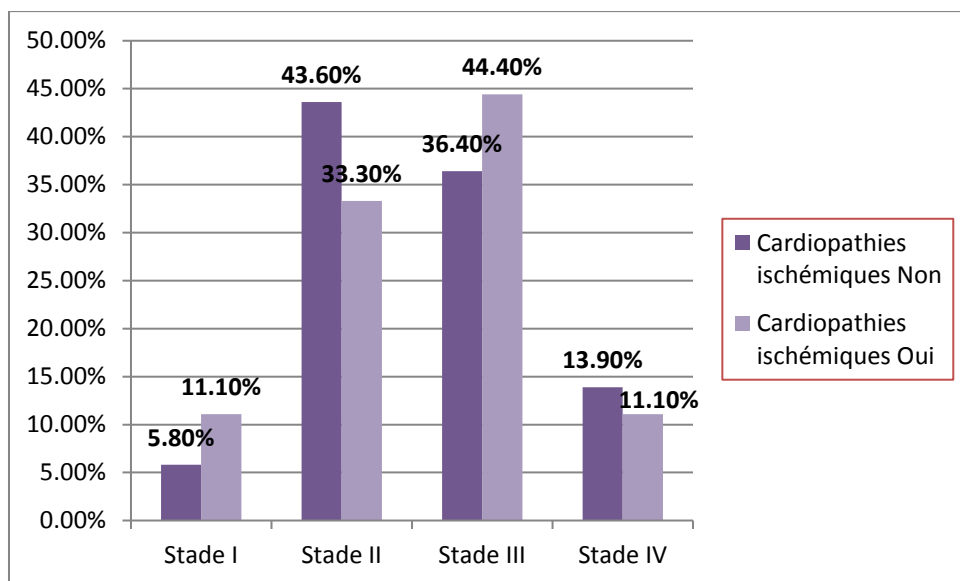
CAT	Les cardiopathies ischémiques		Total
	Non	Oui	
CAT <10	33 20.4%	0 0%	33 19.6%
CAT >10	128 79.5%	7 100%	135 80.3%
Total	161 100%	7 100%	168 100,0%

En présence de cardiopathies ischémiques, la fréquence des malades avec un score CAT > 10 était plus importante,(P<0.4).

#### 4-Association des cardiopathies ischémiques à la classification GOLD 2006 :

**Tableau 85 : la répartition des malades BPCO avec cardiopathies ischémiques selon la classification GOLD 2006**

Stade de la BPCO	Cardiopathies ischémiques		Total
	Non	Oui	
Stade I	13 5,8%	1 11,1%	14 6%
Stade II	97 43,6%	3 33,3%	100 43,2%
Stade III	81 36,4%	4 44,4%	85 36,7%
Stade IV	31 13,9%	1 11,1%	32 13,8%
Total	222 100%	9 100,%	231 100%



**Figure 36 : la répartition des malades BPCO avec Cardiopathies ischémiques selon les recommandations GOLD 2006**

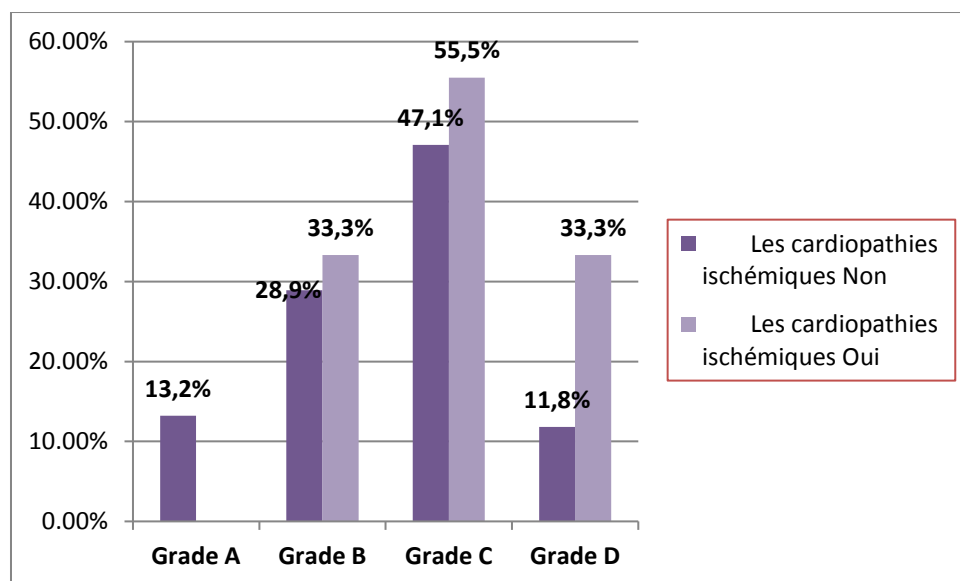
Les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques étaient plus fréquemment classés en stade II et III, ( $P < 0.8$ ).



### 5-Association des cardiopathies ischémiques a la classification GOLD 2011 :

**Tableau 86 : la répartition des malades BPCO avec cardiopathies ischémiques selon les recommandations GOLD 2011**

Grade de la BPCO	Les cardiopathies ischémiques		Total
	Non	Oui	
Grade A	21 13,2%	0 0%	21 12,5%
Grade B	46 28,9%	3 33,3%	49 29,1%
Grade C	75 47,1%	1 55,5%	76 45,2%
Grade D	19 11,8%	3 33,3%	22 13,2%
Total	159 100,0%	9 100,0%	168 100,0%



**Figure 37 : la répartition des malades BPCO avec cardiopathies ischémiques selon les recommandations GOLD 2011**

Les malades BPCO avec cardiopathies ischémiques étaient classés plus fréquemment en Grade B (N=3) et grade D (N=3), ( $P<0.4$ ).

## **8-Le profil des malades BPCO avec pathologies vasculaires (hors HTA) :**

### **1-Les thromboses veineuses profondes(TVP) :**

La fréquence des malades avec une thrombose veineuse profonde était de 1.3% (N=3).

#### *-Association des thromboses veineuses profondes au profil exacerbateur :*

Les malades avec thrombose veineuse profonde avaient tous présenté moins de deux exacerbations durant la première année ( $P<0.5$ ).

#### *-Association des thromboses veineuses profondes au score m MRC de la dyspnée :*

Les 3 malades BPCO avec TVP avaient respectivement un score m MRC 1, 2 et 3 ( $P<0.7$ ).

#### *-Association des thromboses veineuses profondes au score de la qualité de vie :*

Le score CAT a été remis à un seul malade, le score était inférieur à 10.

#### *-Association des thromboses veineuses profondes avec la classification GOLD 2006 :*

Les 3 malades BPCO avec TVP étaient classés respectivement Stade I, Stade II et Stade III( $P<0.78$ )

#### *-Association des thromboses veineuses profondes à la classification GOLD2011 :*

Le seul malade évalué selon la classification GOLD 2011 appartenait au Grade C ( $P<0.7$ ).

### **2-Les accidents vasculaires cérébraux :**

La fréquence des malades avec un accident vasculaires cérébral était de 2.2% (N=5). Il s'agit de malades qui avaient présenté cette comorbidité durant leur suivi. leurs évaluations cliniques et fonctionnelles à l'inclusion dans l'étude étaient comme suit :

#### *1-Association des accidents cérébraux vasculaires au statut exacerbateur :*

Sur les 5 malades BPCO avec accident vasculaire cérébral, 4 malades ont présenté au maximum 01 exacerbation durant la première année ( $P<0.4$ )

#### *2-Association des accidents cérébraux vasculaires au score m MRC :*

Sur les 5 malades avec AVC, 4 avaient une dyspnée scorée à 4, un seul malade avait un score 3, ( $p < 0.001$ ).

### *3-Association des accidents cérébraux vasculaires au Score CAT :*

Le score CAT de la qualité de vie a été évalué chez 2 malades qui avaient un score supérieur à 10 ( $P < 0.5$ ).

### *4-Association des accidents cérébraux vasculaires a la classification GOLD 2006 :*

Parmi les 5 malades avec accident vasculaire cérébral, 3 étaient du stade II ,1 malade était du stade I et 1 malade était du stade I, ( $P < 0.7$ )

### *5-Association des accidents cérébraux vasculaires a la classification GOLD 2011 :*

Parmi les 5 malades avec AVC, les recommandations GOLD 2011 étaient appliquées chez 2 malades chaque malade était classé respectivement grade C et grade D, ( $P < 0.3$ ).

.

.



## **5-Facteurs explicatifs de survenue d'exacerbations chez les malades BPCO :**

Pour rechercher les facteurs prédictifs à la survenue des exacerbations dans notre population de BPCO, le modèle de Cox a été utilisé, vu que la durée de suivi n'était pas la même pour tous les malades :

Le modèle de Cox a permis d'exprimer la relation entre l'incidence instantanée de la survenue de l'exacerbation et des variables qualitatives et quantitatives étudiées, parallèlement nous avons recherché quelles étaient parmi les comorbidités cardiovasculaires, les facteurs de risque de survenue de la première exacerbation .

Toutes les variables étudiées ont été considérées comme facteurs de risque potentiels à la survenue de l'exacerbation.

**Les variables qualitatives incluses dans le modèle de Cox sont les suivants :**

- Les différentes comorbidités cardiovasculaires :
  - Hypertension artérielle
  - Cardiopathies ischémiques
  - Le cœur pulmonaire chronique
  - Les thromboses veineuses profondes
  - Les accidents vasculaires cérébrales
  - Les troubles du rythme
  - Les coronaropathies
  - La dysfonction du ventricule gauche
  - Et l'hypertrophie ventriculaire gauche
- La présence ou non d'autres comorbidités
- Le statut tabagique :non fumeur, ancien fumeur, fumeur actuel
- Les différents stades GOLD 2006 : stade I, stade II, stade III, stade IV
- Les différents grades de la classification GOLD 2011 : Grade A, Grade B, Grade C, Grade D
- Le score m MRC : score 0, score 1, score 2, score 3, score 4.

- L'index BODE : quartile 1, quartile 2, quartile 3, quartile 4
- le tabagisme : variable discrétisée en dose cumulée inférieure ou supérieure à 10 paquets année
- le test de marche de 6 minutes : discrétisée en variable qualitative nominale

### **Les variables quantitatives incluses dans le modèle :**

L'âge en variable continue

Le score CAT

La valeur du VEMS

Le tabagisme en dose paquets années.

L'IMC en variable continue

### **Résultats de l'analyse uni variée :**

Le modèle de l'analyse uni variée retient huit variables qui sont significativement associés à la survenue des exacerbations au seuil de 20%.

1-Le sexe féminin,  $P=0.103$

2-l'indice de masse corporel,  $P=0.110$

3-le tabagisme avec dose cumulée de plus de 10 paquets années,  $P=0.184$

4-le nombre de comorbidités cardiovasculaires, 0.167

5-la coexistence d'autres comorbidités,  $P=0.200$

6-l'infarctus du myocarde,  $P=0.071$

7-l'hypertension artérielle,  $P=0.058$

8-le groupe D du GOLD 2011.  $P=0.001$

**Tableau 87 : Facteurs associés à la survenue des exacerbation chez les malades BPCO en analyse univariée.**

Variables avec P < 20%		%	hasard ratio brut	IC95%	P
Age			0.993	[ 0.973 – 1.013]	0.47
Les comorbidités CV					
HTA					
Absence		64.5 %	1		
Présence		35.5 %	1.544	[ 1.044 – 2.284 ]	0.058
CPC					
Absence		91.3%	1		
Présence		8.7 %	1.037	[ 0.555 – 1.937 ]	0.908
Dysfonction du VG					
Absence		96.1 %	1		
Présence		3.9 %	1.555	[ 0.633 – 3.817]	0.908
AVC					
Absence		97.8%	1		
Présence		2.2 %	0.658	[ 0.162 – 2.674]	0.559
Troubles du rythme					
Absence		90.5%	1		
Présences		9.5 %	0.811	[ 0.328 – 2.323]	0.528
HVG					
Absence		92.2%	1		
Présence		7.8 %	1.055	[ 0.436 – 2.023]	0.878
Coronaropathies					
Absence		96.1%	1		
Présence		3.9 %	1.670	[ 0.678 – 4.115]	0.265
Cardiopathies ischémique					
Absence		95.2%	1		
Présence		4.8%	2.12	[ 0.930 – 4.830]	0.07
TVP					
Absence		98.7%	1		
Présence		1.3 %	0.886	[ 0.123 – 6.381]	0.905
Le nombre de comorbidités CV					0.167

0 maladies CV	45%	1		
1 maladie CV	37.2%	1.310	[ 0.868 – 2.001]	1.96
2 maladies CV	13.4%	1.395	[ 0.815 – 2.388]	0.225
3 maladies CV	4.3%	1.356	[ 0.577 – 3.187]	0.484

#### Présence d'autres comorbidités

Absence	68.8	1		
Présence	31.2	0.784	[ 0.525 – 1.170]	0.200

#### Le tabagisme

(dose cumulée : paquets/ années)		1.680	[ 0.62 – 4.594]	0.30
----------------------------------	--	-------	-----------------	------

Plus de 10P/an	92.8%	1.723	[ 0.601 – 5.353]	0.151
Moins de 10P/an	7.1%	1		

#### Statut tabagique

Non fumeur	8.6%	1		
Ancien fumeur	72.3%	0.928	[ 0.493 – 1.747]	0.818
Fumeur actuel	19.%	1.075	[ 0.521 – 2.220]	0.845
IMC		0.966	[ 0.925 – 1.008]	0.110

Le score CAT		1.001	[ 0.959 – 1.044]	0.97
--------------	--	-------	------------------	------

Le score mMRC				0.930
---------------	--	--	--	-------

Score 0-1	31.6%	1		
score 2	40.2%	0.978	[ 0.624 – 1.582]	0.994
score 3	15.6%	0.493	[ 0.430 – 1.502]	0.803
score 4	12.6%	0.494	[ 0.395 – 1.567]	0.786

VEMS		1.004	[ 0.993 – 1.016]	0.440
------	--	-------	------------------	-------

#### Le GOLD 2006

VEMS >80%	6%	1		
VEMS: 50%-80%	43.20%	1.719	[ 0.500 – 2.732]	0.719
VEMS <50%	36.4%	0.914	[ 0.409 – 2.294]	0.943
VEMS <30%	13.8%	0.815	[ 0.351 – 2.437]	0.874

#### Le GOLD 2011

Groupe A	12.5%	1		
Groupe B	31.5%	1.102	[ 0.477 – 2.545]	0.819
Groupe C	35.1%	0.932	[ 0.414 – 2.096]	0.864

Groupe D	13.09%	5.499	[ 2.251 – 13.404]	10 <sup>-3</sup>
L'index BODE				0.784
Quartile 1	36.5%	1		
Quartile 2	34.3%	1.166	[ 0.634 – 2.214]	0.621
Quartile 3	20.6%	0.827	[ 0.402 – 1.701]	0.602
Quartile 4	8.3%	1.207	[ 0.483 – 1.013]	0.687
TDM6	1.000		[ 0.998 – 1.002]	0.835
>350 M	52%	1		
250-349M	31.1%	0.805	[ 0.473 – 1.372]	0.426
150-249M	12.9%	1.073	[ 0.560 – 2.053]	0.832
<149M	3.8%	0.999	[ 0.308 – 3.237]	0.999

CV :cardiovasculaire,HVG :hypertrophie ventriculaire gauche,mMRC :Modified Medical Research Council,CAT :COPD assessment test,TVP :thrombose veineuse profondes,IMC :indice de masse corporelle  
TDM 6 :test de marche de 6 minutes.

**En analyse multi variée**, le model final a retenu les facteurs prédictifs de survenue d'exacerbation qui étaient ; les cardiopathies ischémiques, avec un hazard ratio de 3,547 IC 95% [ 1.284 – 9.789] ,P=0.01 et le grade D de la classification GOLD 2011 avec hazard ratio de 5,493 IC 95% [ 2.251 – 13.404],P=10<sup>-3</sup>.

**Tableau 88 : Facteurs associés à la survenue des exacerbations chez les malades BPCO en analyse multi variée.**

Variables avec P < 5%	% hazard ratio ajusté	C95%	P
<b>Cardiopathies ischémique</b>			
4.8%	3.547	[1.284-9.789]	0.01
<b>Groupe D</b>			
13%	5.493	[2.251-13.404]	10 <sup>-3</sup>

## 6-Estimation de la médiane du délai de survenue de la première exacerbation :

Nous avons complété l'étude par une analyse de survie, pour estimer la médiane du délai de survenue de la première exacerbation, en prenant les facteurs de risque potentiels de survenue des exacerbations, issus de l'analyse multivariée .

L'analyse a été faite par la méthode de Kaplan Meier :

Le critère de jugement principal : est l'exacerbation

Définition des variables liées au temps :

**La date de début de l'étude**, correspond à la date du début de l'inclusion des patients dans l'étude : 01 janvier 2007

**La date d'origine** : correspond à la date d'entrée de chaque patient dans l'étude, variable selon le patient.

**La date de fin de recrutement** : correspond au 31 décembre 2015.

**La date de point** : est fixée au 30 juin 2016 qui correspond à la date du début de l'analyse, identique pour tous les malades.

**La durée de suivi** correspondant à une durée pendant laquelle le sujet participe à l'étude.

Une durée minimum de 6 mois a été fixée pour permettre le suivi du dernier malade recruté.

La survenue d'une exacerbation aiguë de BPCO étant de 6 mois est l'équivalent de 2 exacerbations sur 1 an selon les recommandations du GOLD.

**Données censurées** : Les données de durée de survie pour lesquelles les exacerbations ne sont pas survenues. On distingue :

### - Données Censurées à droite

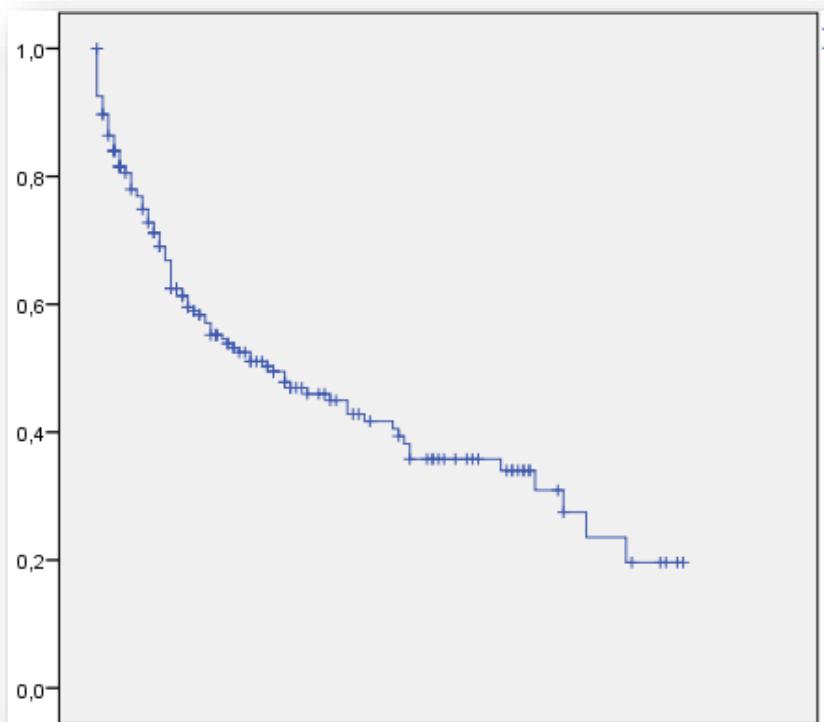
-Exclus vivants(les malades qui n'ont pas présenté d'exacerbation)

-les perdus de vue

### - Données Censurées à gauche : Date d'origine inconnue

La comparaison entre les courbes a été faite par le test de Log Rank.

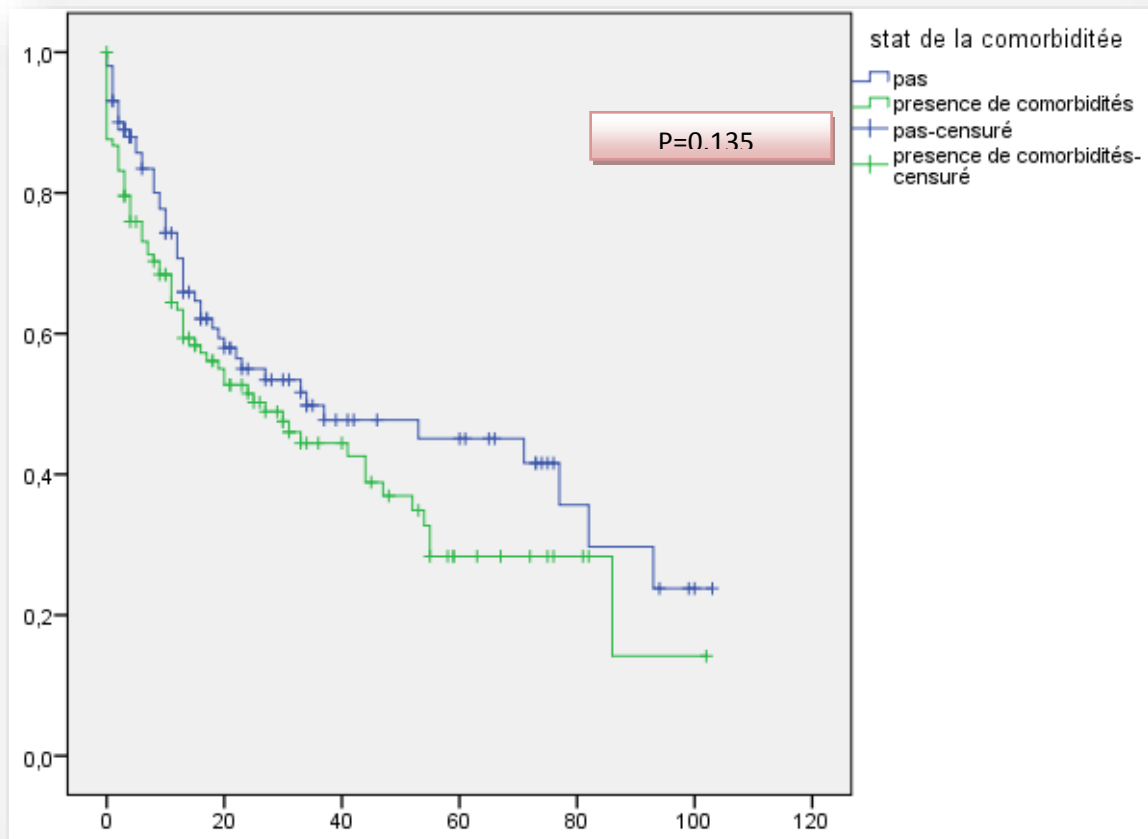
**1-la médiane de survenue de la première exacerbation dans la population de BPCO :**



**Figure 42 : la médiane de survenue de la première exacerbation dans la population de BPCO**

Plus de 50% de nos malades BPCO ont présenté une exacerbation dans un délai de 31 mois avec IC 95% [15,781-46,219]

**2- la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO avec et sans comorbidités cardiovasculaires :**

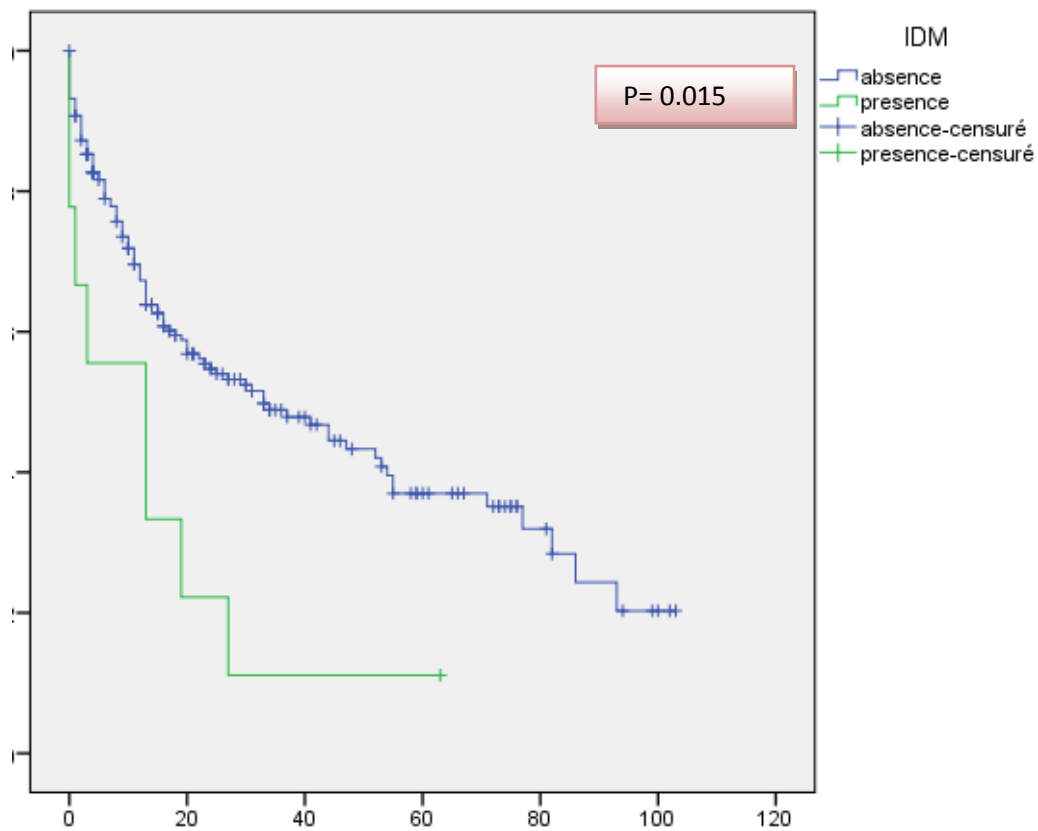


**Figure 43: la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO avec et sans comorbidités cardiovasculaires :**

Chez les malades BPCO sans comorbidités cardiovasculaires ;50% des malades ont présente une exacerbation dans un délai de 34 mois , qui était supérieur à celui des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires, ou le délai de survenue d'exacerbation était de 27 mois, la différence statistique entre les deux groupes n'était pas significative . (P= 0.135)



### 3- la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémique :

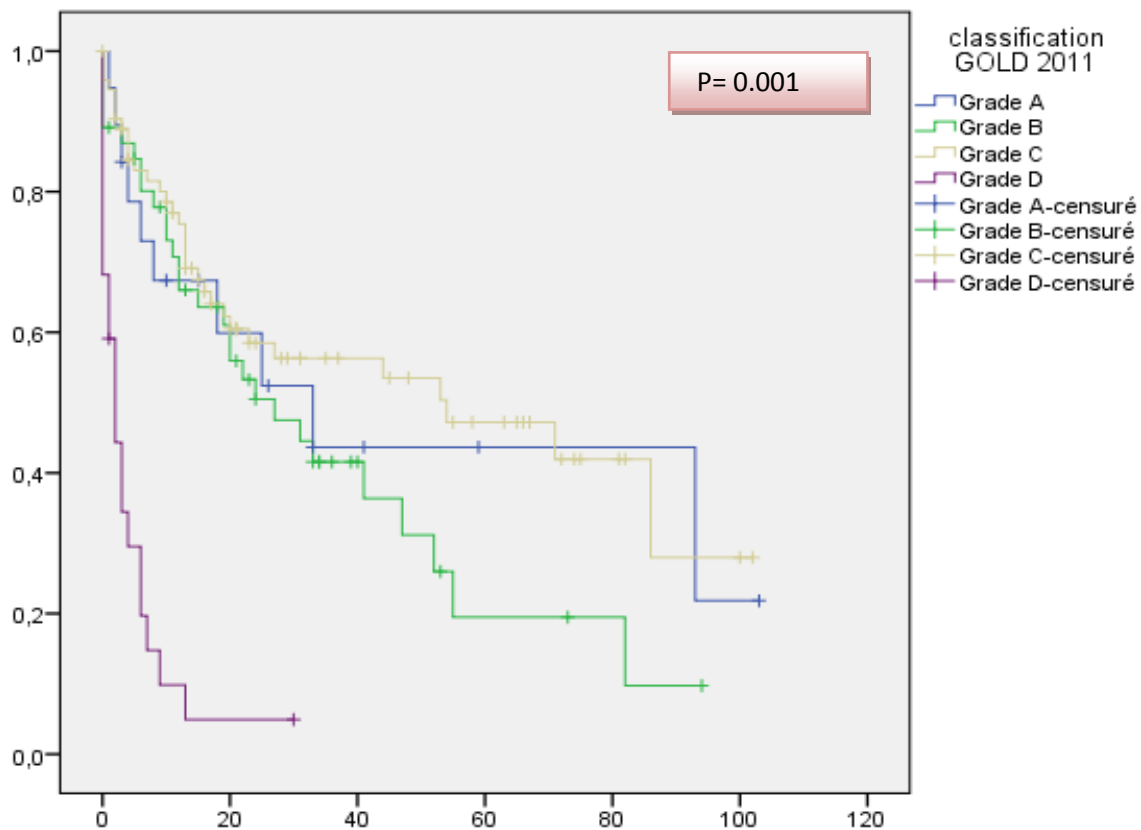


**Figure 44: la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO avec cardiopathies ischémique :**

En présence de cardiopathies ischémiques, chez 50% des malades BPCO ont une médiane de survenue de l'exacerbation de 13 mois IC95% [0.000-26.859 ].

Par contre, cette médiane est de 33 mois IC95% [18.233-47.767 ], avec présence d'une différence très significative entre les deux groupes , $P=0.015$

**4- la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO selon la classification GOLD 2011 :**



**Figure 45 : la médiane de survenue de la première exacerbation chez les malades BPCO selon la classification GOLD 2011**

Une analyse de survie a été réalisée chez les malades en fonction du grade de gravité selon la classification GOLD 2011, nous avons constaté une diminution du délai de survenue de l'exacerbation dans le grade B et D par rapport aux autres groupes de BPCO.

Le grade A, la médiane de survenue de l'exacerbation est de 33 mois IC 95% [9.042-56.958].

Le grade B, la médiane de survenue de l'exacerbation est de 27 mois IC 95% [12.076-41.924].

Le grade C, la médiane de survenue de l'exacerbation est de 57 mois IC 95% [10.734-96.266].

Le grade D, la médiane de survenue de l'exacerbation est de 2 mois, IC 95% [0.569-3.431 ].

Il existe une différence très significative entre les 4 groupes de la classification GOLD 2011

$P=0.001$  entre les différents grades de la BPCO.

### III-COMMENTAIRE ET DISCUSSION :

Dans notre étude, nous procédons à décrire la population de malades atteints de BPCO suivis dans l'unité de consultation, parallèlement nous explorons les facteurs prédictifs de survenue d'exacerbations identifiées à la consultation, dans une population de patients présentant une BPCO de gravité variable, ainsi que la fréquence des comorbidités cardiovasculaire et leurs liens avec les différents paramètres fonctionnels et cliniques de ces patients.

Ces données concourent à démontrer l'intérêt de rechercher les comorbidités cardiovasculaires dans la prise en charge des patients.

#### **La représentativité de la population :**

Les malades admis dans l'étude sont ceux qui sont orientés à l'hôpital pour une forte probabilité de diagnostic d'une BPCO, les malades sont tous malades chroniques symptomatiques, ce qui peut constituer un biais de sélection, les patients inclus ne représentent pas réellement une population générale de BPCO.

Néanmoins, les patients de notre population répondant aux critères d'inclusion sont sélectionnés à partir de patient vus en consultation au jour le jour en pratique quotidienne ; la population est donc représentative en ce sens. De plus, il est acquis qu'une grande partie des patients souffrant de BPCO légère ne sont jamais diagnostiqués à ce stade, et n'auraient de toutes façons pas pu être inclus dans notre étude.

De même que pour les formes sévères de la BPCO, très symptomatiques, au risque d'exacerbations fréquentes, ils sont plus souvent admis aux urgences, ou bien en service d'hospitalisation, plutôt qu'en consultation. De ce fait il est difficile de les faire adhérer à un programme de suivi.

Le problème de suivi en consultation se pose notamment pour les malades BPCO tributaires d'une oxygénothérapie de longue durée, pour qui le déplacement est fort contraignant en absence d'oxygénothérapie de déambulation.

Par ailleurs, nous remarquons que le nombre de malades augmente progressivement de l'année 2007 à l'année 2009, cette période correspondait à la période de mise en place de

l'unité et ayant fait l'objet d'une étude épidémiologique de la BPCO. Le recrutement est aussi plus important en 2013 et 2014 qui correspond à l'admission de nouveaux cas dans le but d'entamer la présente étude.

### **La prédominance masculine :**

Dans le monde, la BPCO est connue plus fréquente chez l'homme que chez la femme en rapport avec un tabagisme masculin prépondérant. Bien qu'actuellement, dans les pays à haut niveau de développement économique, où il existe une grande tendance vers l'autonomisation de la femme, on assiste à une propagation de l'épidémie du tabagisme féminin [264].

Dans notre étude, nous constatons qu'il existe une prédominance masculine frappante (99% des malades sont de sexe masculin). Ceci est expliqué par le fait que dans notre pays, le tabagisme chez la femme demeure un tabou, il y existe des règles sociales opposées au tabagisme féminin. Néanmoins, ceci n'exclut en rien le fait que le tabagisme chez la femme soit sous déclaré.

Cette prédominance masculine dans notre pays a été aussi constaté dans l'étude Breath réalisée en Afrique du nord, au moyen Orient et au Pakistan, ou plusieurs types d'études épidémiologiques sur la BPCO ont été menées ; sur les 12 pays ayant participé, l'Algérie a été marquée par sa prédominance masculine (96.2%) par rapport aux autres pays [118]:

Algérie (96.2%) , Egypte (86.6%), Jordanie( 83.6%), Liban (49.5%), Maroc( 93.5%), Pakistan (83.3%,) Arabie Saoudite (85,6% ), Syrie( 71,1%), Tunisie (94,3%), Turquie( 55.5%), Emirats unies( 92,6%).

### **L'âge des malades de notre population d'étude :**

Plus de la moitié des malades de notre population sont âgés de plus de 60 ans(66.7%), la classe d'âge située entre 61 et 70 ans est la plus fréquente(39%), avec une moyenne d'âge de  $64.66 \pm 9.49$  ans, et un mode de 66 ans .Avec des extrêmes d'âge allant de 40 ans à 87 et une médiane de 65 ans .la tranche d'âge situé entre 40 et 50 ans représente seulement 6% .

.Il est connu que la BPCO est une pathologie qui commence dès l'âge de 40 ans. Or les BPCO sont déjà par essence des maladies à expression tardive .Elle demeure une pathologie sous-

diagnostiquée, qui évolue à bas bruit du fait de la banalisation des premiers symptômes évocateurs chez les fumeurs d'âge plus jeune.

La même moyenne d'âge a été retrouvée dans la majorité des études faites dans des populations de malades BPCO (Tableau89).

**Tableau 89 : les moyennes d'âge rapportées dans différentes études réalisées en**  
**Population de malades atteints de BPCO**

Type d'étude	Pays	Année	Moyenne d'âge
Etude pilote : Impact des comorbidités sur le contrôle de la BPCO <sup>[265]</sup>	Danemark	2015	67 ans
La cohorte de l'étude Eclipse : association des comorbidités et inflammation systémique <sup>[224]</sup>	12 états 48 centres (Etats Unis et Europe)	2013	63.4 ans
Etude cas témoin : association des comorbidités à la BPCO <sup>[266]</sup>	Corée	2012	65 ans

La BPCO bénéficie de progrès incontestables dans sa prise en charge thérapeutique individuelle. Mais pour que ces progrès puissent réellement bénéficier aux malades, encore faut-il que la BPCO soit détectée. Des symptômes volontiers banalisés ou sous-estimés par les personnes atteintes (essoufflement, difficulté à monter des escaliers, à se déplacer vite etc...) conduisent un grand nombre de malades à ne consulter réellement un médecin que lorsque la maladie est déjà avancée, on ne voit un spécialiste que lorsqu'un traitement instauré par un généraliste ne réussit pas après plusieurs années de suivi.

A noter aussi qu'en âge avancé, ou le diagnostic de la BPCO est souvent posé, constitue un facteur de risque de survenue des comorbidités cardiovasculaires, expliquant sa prévalence élevée chez ces malades. De même que ces personnes âgées, souvent en retraite et donc en situation d'inactivité et d'inoccupation qui vont entretenir un tabagisme déjà existant, associée à la sédentarité, vont constituer des facteurs de risques de survenue de pathologies cardiovasculaires.

### **Le tabagisme dans la population d'étude :**

Le tabac est reconnu, élément clé dans le déclenchement de la cascade inflammatoire pour la BPCO ainsi que pour les pathologies cardiovasculaire.

Dans notre population d'étude, nous avons relevé 72% d'anciens fumeurs, 19% de fumeurs actuels et 8% de malades qui déclarent n'avoir jamais fumé.

Le taux de malades sevrés est considérable, le sevrage était souvent le résultat d'une motivation personnelle. Il est constaté en consultation que souvent chez ces malades symptomatiques avec retentissement sur leurs qualité de vie, l'arrêt du tabagisme survient parallèlement à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la BPCO .

Encore faudrait –il démontrer que le diagnostic de BPCO est un facteur motivant le sevrage tabagique.

Une fréquence élevée de 96% est relevée pour les sujets BPCO cumulant plus de 10 paquets années. Dans l'étude BREATH, en Algérie, chez les malades BPCO, cette fréquence était de 100%<sup>[118]</sup>.

### **Les résultats du score m MRC et le score CAT dans notre population d'étude :**

Nous avons l'avantage de travailler avec des scores validés tels que le score m MRC de la dyspnée et le score CAT de la qualité de vie. Dans notre population d'étude , nous constatons un retentissement important sur la qualité de vie avec un score CAT supérieur à 10 chez 80% de nos malades .Par contre, le score m MRC est sévère chez 68%, .

Il est important de souligner que le CAT dont le score est corrélé à la sévérité de la maladie a fait l'objet d'un développement international rigoureux. Enfin, il est assez logique que cet

auto-questionnaire qui se compose de 8 questions puisse mettre en évidence des limitations dans la vie quotidienne dont le patient n'est pas spontanément conscient lorsqu'une seule question très générale lui est posée en utilisant le score mMRC.

Aussi, il faut reconnaître que ces scores bien qu'éléments d'orientation global de gravité, restent entachés de facteurs personnels subjectifs, culturels ou psychologiques.

### **Association des comorbidités cardiovasculaires et paramètres cliniques et fonctionnels des malades :**

La relation existante entre BPCO et comorbidités cardiovasculaires a été longtemps attribué à la consommation de tabac, mais le lien exact a été largement étudié récemment.

L'hypothèse que le tabac soit incriminé comme seul facteur de risque ne suffit plus pour expliquer l'association entre BPCO et comorbidités cardiovasculaires. De nombreuses recherches pointent plutôt à nouveau vers plusieurs facettes d'un état inflammatoire sous-jacent qui interagit avec la consommation de tabac de manière complexe à différents moments du vieillissement<sup>[267]</sup>.

Après avoir connu le mécanisme physiopathologique unissant les deux pathologies, il est important de connaître les caractéristiques cliniques des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires :

#### **➤ Age des patients :**

En premier lieu, nous avons comparé la fréquence des malades BPCO dans différentes tranches d'âge entre la population d'étude et le groupe de patients BPCO avec comorbidités cardiovasculaires. Nous constatons que la tranche de malades avec comorbidités cardiovasculaires située entre 61 ans et 70 ans demeure la plus importante.

Par ailleurs, dans différentes tranches d'âge, notamment à partir de 51ans, la fréquence de ces comorbidités est plus importante comparativement à l'autre groupe de BPCO ne présentant pas ces pathologies. Excepté, pour les malades âgés de plus de 80 ans, où l'effectif était très faible (6%).



### ➤ **Le tabagisme :**

Dans notre population d'étude, la fréquence des malades BPCO sevrés avec antécédent de tabagisme chronique et de malades encore tabagiques est de 91% vs 8.6% de non fumeurs. Dont 93% ont un tabagisme cumulé de 10 paquets/années . Le tabagisme moyen était de  $49,9\% \pm 29,4\%$

En présence de pathologies cardiovasculaires, on remarque que parmi les sujets tabagiques, 99% déclarent avoir cumulé plus de 10 paquets années.

### ➤ **L'indice de masse corporelle :**

On remarque aussi que le surpoids définit à partir d'un IMC supérieur à  $25 \text{ kg m}^2$ , connu comme facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires était plus marqué dans ce groupe . En effet pour les malades avec IMC situé entre  $25 - 29 \text{ kg.m}^2$ , 68 % d'entre eux ont des comorbidités cardiovasculaires, et pour les malades avec IMC supérieur a  $30 \text{ kg m}^2$ , 60% d'entre eux ont ces comorbidités versus 30%.

Les mêmes malades présentent les formes sévères de la classification GOLD 2006 et l'index BODE, par contre, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ces paramètres. Ces résultats paraissent cohérents, étant donné que l'index BODE est connu comme facteur pronostique qui traduit aussi l'impact systémique de la BPCO en rapport avec une inflammation systémique qui participerait aux manifestations extrathoraciques , mais qui sont principalement la dénutrition et l'atteinte musculaire.

Les résultats les plus significatifs sont constatés pour le score de la qualité de vie et le score m MRC de la dyspnée .

Effectivement, dans le groupe de malade avec comorbidités cardiovasculaires , la perception du retentissement sur la qualité de vie est plus importante, chez 88% des malades ont un score CAT  $> 10$  ( $p=0.01$ ), de même que le score m MRC de la dyspnée est plus sévère, 79% des malades ont un score  $> 2$  ( $0.001$ ).

En présence de comorbidités cardiovasculaire, les paramètres présentant une association significative, sont :

-Le score m MRC de la dyspnée ( $P=0.004$ )

-Le score CAT de la qualité de vie ( $P=0.01$ )

-Le GOLD 2011 ( $P=0.02$ )



### **Association significative entre comorbidités cardiovasculaires et score m MRC de la dyspnée :**

Dans la population d'étude, 68% des malades ont un score m MRC  $\geq 2$  de la dyspnée, alors qu'environ 50% ont une obstruction bronchique sévère (VEMS 50%), par contre leurs classification en grade révèle plus de formes sévères ( Grade C et D), ceci laisse penser que la dyspnée pourrait être liée aux comorbidités dyspnéisantes , ce qui a été confirmé par la présence d'une association significative entre le score m MRC de la dyspnée et la présence de comorbidités cardiovasculaires.

L'impact de la dyspnée sur la qualité de vie des patients est largement décrit dans la littérature. D'un point de vue clinique, l'évaluation de la dyspnée serait même plus discriminante que celle de la sévérité l'obstruction bronchique pour apprécier la qualité de vie des patients BPCO<sup>[268]</sup>.

### **Association significative entre comorbidités cardiovasculaires et score CAT :**

Dans notre population, la présence de comorbidités cardiovasculaires est fortement associée à qualité de vie évalué par le score CAT (P=0.01).

De nombreuses études ont évalué l'état de santé chez les BPCO patients avec coexistence de comorbidités cardiovasculaires ,en utilisant d'autres scores non spécifiques aux pathologies respiratoires comme SF 12 et SF 36, où une forte association a été retrouvée.

Une association significative entre comorbidité cardiovasculaires et la qualité de vie des patients BPCO à été retrouvée dans une étude réalisée en Espagne( 2010), sur une population de 9390 de malades BPCO, où la prévalence de comorbidités cardiovasculaire était de 18%. Le retentissement sur la qualité de vie a été évalué avec le score SF-12<sup>[269]</sup>.

Le score CAT présente des caractéristiques discriminatives aussi semblables et satisfaisantes que les autres scores évaluant l'état de santé des patients non spécifiques aux pathologies respiratoires<sup>[270]</sup>.

Dans une étude observationnelle prospective sur une cohorte réalisée sur 3 sites aux Etats Unis (cohorte COPDMAP), la qualité de vie évaluée par le score CAT a été fortement associée au groupe de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires (P<0.0001)<sup>[271]</sup>.

Miayazaki et al, (Tokyo, 2010) ont comparé les résultats d'évaluation de l'état de santé chez les malades BPCO en utilisant plusieurs scores (SF- 12, SF-36, SGQR et CAT ), avaient

conclu à la présence d'une association entre score CAT et présence de comorbidités cardiovasculaires , notamment pour les troubles du rythmes [278].

L'évaluation de la qualité de vie constitue un des progrès principaux de la classification préconisée par le comité de GOLD 2011. La qualité de vie est un élément pertinent lors de la prise en charge de pathologies chroniques et rencontre un intérêt croissant dans le corps médical. La BPCO en tant que maladie chronique non curable constitue un modèle pour le développement d'échelle standardisées de qualité de vie liée à la santé englobant l'état de santé, le bien être et la satisfaction de vie des patients .le CAT propose un score global d'impact spécifique à la BPCO et est corrélé à la sévérité des patients en état stable[270].

### **Association significative des comorbidités cardiovasculaires à la classification GOLD 2011 :**

Les malades avec comorbidités cardiovasculaires étaient beaucoup plus répartis dans le grade B,(34.7%), et dans le grade C (43.4%) , par rapport au grade A (7.6%) et le grade D (14.1%) . La fréquence des comorbidités cardiovasculaires était considérable dans la stade B (69,7%) et D(63.6%).Avec présence d'une différence significative entre les deux groupes de malades avec et sans comorbidités cardiovasculaires (P=0.02).

Nos résultats paraissent cohérents en les comparant à ceux retrouvés dans la cohorte COPD MAP , où la présence de pathologies cardiovasculaires était associée au GOLD ABCD(P<0.019) avec une fréquence importante de ces comorbidités(82%) dans le Grade B [271].

Grade de la BPCO	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires		Total
	Absence	Présence	
Grade A	14	7	21
	18,4%	7,6%	12,5%
Grade B	17	32	49
	22,3%	34,7%	29,1%
Grade C	36	40	76
	47,3%	43,4%	45,2%
Grade D	9	13	22
	11,8%	14,1%	13%
Total	76	92	168
	100%	100%	100%

Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études antérieures qui avaient conduit à certaines des révisions du GOLD.

En 2011, une enquête transversale a été réalisée aux États-Unis et 5 autres pays européens, sur une population de 2392 patients BPCO, dont l'objectif était d'analyser l'implication du GOLD 2011 dans la prise en charge de la BPCO, la fréquence de comorbidités cardiovasculaires était plus importante dans le grade B et le grade D<sup>[272]</sup>.

La fréquence des comorbidités cardiovasculaires dans différents grades était comme suit : Grade A(52%), Grade B(71.1%), Grade C (38.5%) et Grade D( 82.1%).

Il est admis actuellement que nous devons une attention particulière au grade B, car connu très symptomatique, mais à faible risque d'exacerbation. Néanmoins, ces malades sont plus sensibles à une dégradation de leurs états de santé par rapport aux autres grades.

L'étude Eclipse a démontré que seulement 36% des malades au grade B ont connu une stabilité dans l'évolution de la BPCO<sup>[19]</sup>.

Beaucoup d'autres études ont démontré que la présence de comorbidité était indépendante de la sévérité de l'obstruction bronchique, d'où l'intérêt de les rechercher à tous les stades de la BPCO. Car il a été démontré que la prévalence des comorbidités, notamment les comorbidités cardiovasculaires étaient plus fréquentes surtout dans le grade B et D<sup>[273]</sup>.

Suite a ces études, le GOLD 2011, a consacré un chapitre très succinct pour sensibiliser les praticiens sur la nécessité de rechercher les comorbidités dans l'évaluation de la BPCO.

**Tableau 90 :les associations entre paramètres cliniques fonctionnelles des malades BPCO et les comorbidités cardiovasculaires , résultats de notre étude :**

Les paramètres	Absence de comorbidités CV	Présence de comorbidités CV	p-value (test de Khi 2)
Tabac > 10 p/an	1%	99%	NS
IMC >25 – 30	15.4%	26.8%	NS
> 30	7.7%	9.4%	
Score m MRC			P=0.004
Score 2	37.5%	42.5%	
Score 3	13.4%	17.3%	
Score 4	5.7%	18.1%	
CAT > 10	71%	88%	0.01
Survenue de l'exacerbation	45.2%	52%	NS
Profil exacerbateur fréquent	7.6%	11.2%	NS
GOLD 2006			NS
Stade 2	40.3%	45.6%	
Stade 3	37.5%	36.2%	
Stade 4	15.3%	12.5%	
GOLD 2011			P=0.02
Grade B	22.3%	45.6%	
Grade C	37.5%	36.2%	
Grade D	15. 3%	12.5%	
Index BODE			NS
Quartile 2	34.4 %	34.2%	
Quartile 3	21.3%	20%	
Quartile 4	4.9%	11.4%	
Test de marche			

Périmètre			NS
250-349m	31.1%	37.1%	
150-259m	32.7%	10%	
< 149m	98%	7.1%	

### **La répartition des malades selon les recommandations GOLD 2006 :**

Selon la sévérité de la BPCO, en appliquant les recommandations du GOLD 2006 ; la répartition des malades de notre population est comme suit ;stade I : 6%, stade II :43%, dans le stade III : 36,7% , le stade IV : 13%, avec une fréquence élevée de la forme modérée et faible proportion de la forme sévère, et de formes légères de BPCO.

A l'évidence, les formes de sévérité légère représentent une très faible proportion des BPCO vues en consultation.la BPCO restant fortement sous diagnostiqué et sous estimée en Algérie

Nos résultats corroborent avec ceux retrouvés dans d'autres études :

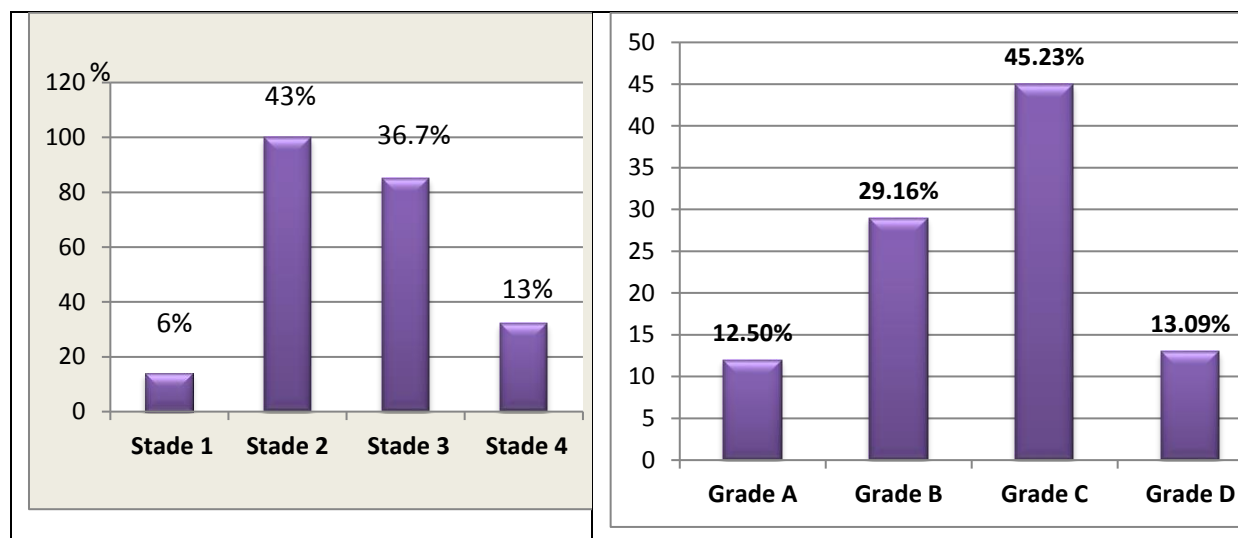
La cohorte initiative BPCO est une cohorte de malades BPCO diagnostiquée à partir de spirométrie , qui a intéressé tous les hôpitaux universitaire de France .

Ayant fait l'objet de plusieurs études épidémiologique, dont l'une s'est intéressé à étudier l'impact des comorbidités sur la qualité de vie .326 sujets étaient inclus dans cette étude, ou les malades étaient répartis en stade I, avec une fréquence de 6.4%, les patients en stade II représentaient 41.4%, les patients en stade III étaient de 33.7%, et les patients en stade IV étaient de18.5 [<sup>274</sup>].

Sur la cohorte COPD Cohorts Collaborative International Assessment (3CIA)(253),qui a rassemblé 22 cohortes issues de 7 pays : la répartition de la BPCO était comme suit : 16% ont eu une BPCO légère (stade I), 46% modérée (stade II), 28% sévère (stade III) et 11% étaient très sévère IV[<sup>259</sup>.]

## La répartition des malades selon les recommandations GOLD 2011 :

Par contre, après stadification des malades, selon les recommandations GOLD 2011, la proportion des formes sévères de la BPCO est plus importante ; Grade A : 12.5%, Grade B : 29.16%, Grade C : 45.23%, Grade D : 13.09% (Figure 50).



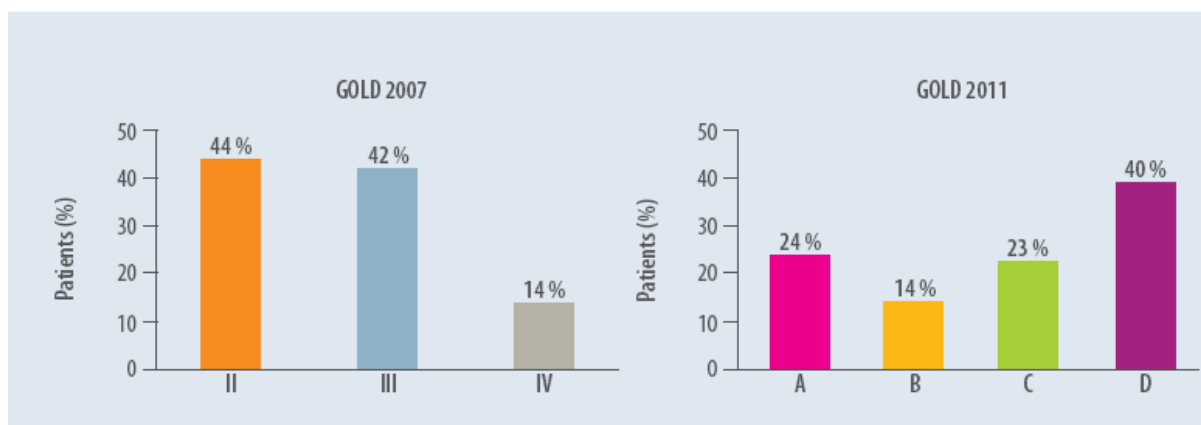
**Figure 46 : la répartition de la population BPCO selon les recommandations GOLD 2006 et GOLD 2011 issue des résultats de notre étude.**

Malgré que dans notre étude, les exacerbations prises en compte pour classer le malade en grade, sont celles qui ont été identifiées uniquement en consultation, en additionnant les score CAT et le score m MRC , la fréquence des malades avec grades C et D sévères est plus importante par rapport à la classification GOLD 2006.ce qui rejoint les résultats d'autres études.

D'ailleurs, un des objectifs de la classification GOLD 2011 étaient d'identifier les malades symptomatiques en vue d'évaluer leurs risque futur d'exacerbations. Par conséquent dans des études antérieures ,dans la réévaluation des malades BPCO par la classification GOLD 2011 , on reportait d'avantage de forme sévères.

Dans une étude ayant eu pour objectif ; de rechercher les facteurs prédictifs s de l'évolution de la BPCO (Copenhagen , 2012) incluant 6628 de malades BPCO, (Figure47 )

La fréquence des formes sévères (grades C et D) étaient respectivement 23% et 40% , par rapport aux stades III et IV qui étaient a 42% et 14% [39].



**Figure47 : Comparaison de la répartition des patients d'une cohorte suédoise dans les catégories GOLD 2007 et GOLD 2011-2013**

Dans une autre étude, sur une cohorte constituée de 828 malades BPCO, pour évaluer la stabilité de la répartition des malades BPCO selon le GOLD 2011 (Espagne, 2014) : la fréquence des différents grades étaient comme suit [275] :

Grade A : 22%, grade B : 59%, grade C : 5%, grade D : 55% .Par contre, selon leurs classification selon le GOLD 2006 : léger (16.9%), 403 modéré (48.7%), 188 sévère (22.7%), très sévère (11.7%).

Néanmoins , il existe une variabilité dans les fréquences des différents grades de la classification GOLD 2011, également par rapport à nos résultats , qui est expliqué déjà par le moyen d'identification des exacerbations que nous avons utilisé et aussi en partie à la difficulté de l'application des recommandations GOLD 2011 dans certains cas , ceci a été relevé dans un grand nombre d'études antérieures.

Dans le GOLD 2011, sur le critère de la symptomatologie, les 4 catégories de BPCO diffèrent assez nettement ; ces différences suivent celles du risque d'hospitalisation et des comorbidités ,et relativement moins influencé par le risque traduit par le niveau de VEMS et les antécédents d'exacerbations. Cela suggère à nouveau le poids des comorbidités cardiovasculaires ou, en tout état de cause, leur lien avec les symptômes.

**La fréquence des comorbidités cardiovasculaires :**



Les comorbidités cardiovasculaires sont très fréquentes chez les malades atteints de BPCO, bien que différentes études ont montré une grande variabilité dans la prévalence, peut être en raison des différences dans les critères de sélection des malades ainsi que dans les stades de gravité de la BPCO.

La fréquence des comorbidités cardiovasculaires dans notre étude est de 55%.

L'atout principal de notre étude, est que la définition des comorbidités cardiovasculaires chez nos patients a été basée sur une évaluation cardiaque, et des examens réalisés, indiqués par nos confrères cardiologues. Dans la plus part d'études antérieures, la définition dépendait d'auto-questionnaire ou les réponses ont été apportés par le malade.

La fréquence retrouvée dans les différentes études, dans une revue de littérature systématique était très variables allant de 28% à 70% selon les populations étudiées<sup>[7]</sup>.

Dans notre étude, un biais de classement concernant le diagnostic des comorbidités cardiovasculaires est expliqué par le fait qu'il existe, comme dans toutes les disciplines, une variabilité dans les outils de diagnostics et d'interprétation des résultats entre nos confrères cardiologues, de même qu'on a exclu des patients avec une histoire récente de maladie cardiaque instable.

**Tableau 91 : la fréquence des comorbidités cardiovasculaires dans différents études.**

Auteurs	Pays	Année	Fréquence des comorbidités cardiovasculaires
Notre étude			55%
Etude Breath [ <sup>118</sup> ]	MENA (Algérie)		20%
Van Mannen et all [ <sup>113</sup> ]	Hollande	2001	13%
Mappel and all [ <sup>112</sup> ]	Etats Unis	1997	65%
De Miguel et all [ <sup>115</sup> ]	Espagne	2006	22%
Sidney et all [ <sup>116</sup> ]	Etats Unis	2005	18%
Carrasco et all [ <sup>117</sup> ]	Espagne	2006	50%

Dans l'étude Breath réalisée dans le MENA (middle East and North of Africa), en Algérie la fréquence des comorbidités cardiovasculaires chez les malades atteints de BPCO était de 20%. Cependant, la population comportait 105 sujets, plus jeune (40% de sujets âgés entre 50-59 ans), comparée à celle de notre étude, qui était constituée d'environ 67% de malades âgés plus de 60 ans. Un autre biais majeur, est que la consommation cumulée du tabac est importante chez notre population de BPCO.

#### **Association des différentes comorbidités cardiovasculaires à la BPCO :**

##### *L'hypertension artérielle :*

L'hypertension artérielle est la plus fréquente dans notre population, elle est de 35.5%, corroborant avec d'autres études [<sup>224,8,10,12</sup>].

Dans de nombreuses études, elle est de 40% à 60%. on peut penser que l'hypertension reste sous diagnostiquée dans notre population, du fait qu'elle soit une pathologie asymptomatique, et que la mesure ambulatoire de la pression artérielle n'a pas été réalisée chez tous les malades.

Dans une étude de cas témoin réalisée en population générale en Corée, (the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey [<sup>276</sup>]), ou les auteurs ont recherché l'existence d'une association indépendante entre la BPCO et les différentes comorbidités sur un échantillon de 744 patients BPCO, la prévalence de l'HTA est de 55%.

Les résultats français d'une enquête internationale *Confronting COPD* (« Affronter la BPCO ») menée dans 12 pays , en Europe et en Amérique de novembre 2012 à mai 2013<sup>[277]</sup>. Dont l'objectif était de décrire les caractéristiques, les symptômes et l'impact global de la BPCO sur l'état de santé, estime la fréquence de l'hypertension artérielle sur un échantillon de 300 sujets BPCO de 40%.

**Tableau 92 : la fréquence de l'hypertension artérielle dans différentes études**

Auteurs et études	Pays	Année	Fréquence HTA
Notre étude			35.5%
KNHANES, <sup>[276]</sup>	Corée	2010	55%
<i>Confronting COPD</i> , France <sup>[277]</sup>	France	2010	40%
Miyazaki et al <sup>[278]</sup>	Tokyo	2014	36%
Mapel et al <sup>[112]</sup>	Etas Unis	1997	45%
Sidney et al <sup>[116]</sup>	Etats Unis	2005	18%
Van Manen et al <sup>[113]</sup>	Hollande	2001	23%
Crisa fulli et al <sup>[279]</sup>	Italie	2010	35%

Nos résultats ont montré qu'elle est plus fréquente dans le stade III et IV de la BPCO ( 62%) par rapport au stade II, ou elle est de 39% .

L'analyse de Mannino des cohortes issues de l'ARIC et la CHS , sur plus de 20 000 personnes a révélé une prévalence de l'hypertension plus importante dans les formes sévères de la BPCO que dans le stade modéré, elle était de 44% dans le stade II et de 51 % Dans les stades III et IV

Nos résultats révèlent une association statistique significative avec le score m MRC de la dyspnée ( $p < 0.034$ ), concordant avec d'autre résultats, notamment ceux de l'étude Eclipse <sup>[280, 281, 223]</sup>

#### L'accident vasculaire cérébral(AVC):

La fréquence des malades suivis ayant présenté un AVC dans notre population est de 2.2% .



Dans les résultats français d'une enquête internationale *Confronting COPD* (« Affronter la BPCO »), la fréquence de l'AVC est de 4%(261). Dans l'étude KNHANES réalisée en Corée, elle est de 3,6% [<sup>276</sup>].

Bien que ces résultats se rapprochent, mais la fréquence réelle de cette comorbidité vasculaire pourrait être méconnue, du fait qu'elle soit prise en charge dans des services autres que la pneumologie.

#### *Les troubles du rythme :*

Dans nos résultats ; la fréquence des troubles du rythme est de 9.5%, mais ces derniers ont été recherchés uniquement par un ECG de repos. Par contre, il est admis que ces comorbidités sont très fréquentes chez les BPCO, en relation avec les désaturations nocturnes, et que l'électrocardiogramme (ECG) standard de repos sous-estime largement la fréquence des arythmies cardiaques.

La prévalence évaluée avec le monitoring électrocardiographique continu de type Holter est au moins trois fois plus élevée que la prévalence évaluée avec l'ECG de repos [<sup>227, 228, 229</sup>]. Du fait de la difficulté de sa faisabilité, cet examen a été réalisé uniquement chez 3 de nos malades, dont un malade présentait des extrasystoles ventriculaires nocturnes non révélées à l'ECG de repos.

#### *Les coronaropathies :*

Dans notre population étudiée, la prévalence des coronaropathies est de 3.9%.

Dans une étude de cas témoin réalisée en population générale en Corée, (the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey [KNHANES V]), les auteurs ont recherché l'existence d'une association indépendante entre la BPCO et les différentes comorbidités. Sur un échantillon de 744 patients BPCO, la prévalence des coronaropathies est de 3.5% [<sup>276</sup>].

Il convient de noter que différentes maladies cardiovasculaires ont un impact clinique différent sur la BPCO. Dans les rapports de révisions des recommandations GOLD 2015, le comité d'expert propose que quatre entités distinctes au sein des comorbidités cardiovasculaires soient considérées: la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire et l'hypertension [<sup>285</sup>].

## **Les exacerbations :**

### *la fréquence des exacerbations :*

Le recueil des données concernant l'identification de la survenue de la première exacerbation a été effectué à partir de dossier médical, en prenant comme indicateur ; une modification thérapeutique. Dans notre étude 48% des patients BPCO, ont présenté au moins une exacerbation.

En pratique, nous sommes toujours confrontés à la difficulté d'identification des exacerbations car, il est difficile de se fier aux données anamnestiques, expliquée par le fait que la perception de la symptomatologie reste suggestive chez les patients.

A ce jour, Le clinicien dispose de la définition d'Anthonisen<sup>[282]</sup> qui a le défaut de sélectionner surtout les exacerbations d'origine bactérienne, alors qu'on sait que celles-ci ne représentent qu'une partie seulement des étiologies des exacerbations, peut-être moins de 50 %<sup>[283]</sup>.

Dans notre étude, la méthode utilisée pour l'identification de l'exacerbation avait comme objectif de limiter les biais liés au malade.

Il n'existe pas de définition unanimement reconnue pour les exacerbations ; la définition nord-américaine des exacerbations est basée sur le recours au système de santé (recours au médecin, au kinésithérapeute, à une antibiothérapie et/ou une corticothérapie etc.).

La définition britannique est basée sur l'aggravation d'un score quotidien de symptômes mais le recueil d'information est particulièrement fastidieux<sup>[284]</sup> .

La définition consensuelle de Rodriguez-Roisin, reprise par le GOLD <sup>[285]</sup> reste générale et peu utile en pratique (aggravation soutenue pendant plus de 48 heures des principaux symptômes habituels, nécessitant le recours au système de soins).

Dans les études qui se sont intéressés à étudier la fréquence des exacerbations et les facteurs prédictifs de survenue d'exacerbations dans la BPCO, les résultats étaient très discordants, expliqués par la grande variabilité dans les moyens d'identification des exacerbations.

Dans le but d'éviter le biais de classification et mémorisation liés au malade par rapport à notre critère de jugement, nous avons jugé qu'il est plus juste que seules les exacerbations

vues en consultation, justifiant une prise en charge thérapeutique en ambulatoire soient prises en compte .

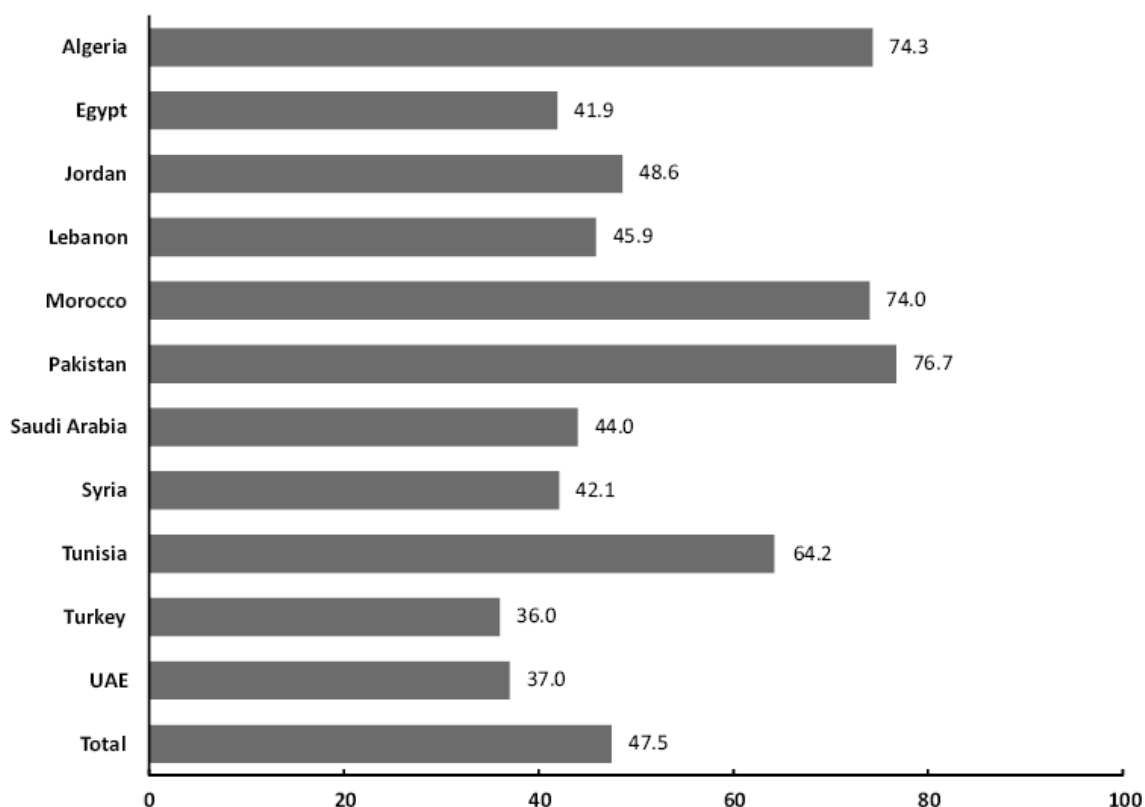
Par conséquent, le recueil des données concernant la survenue des épisodes d'exacerbations a été fait sur dossier, au risque de sous estimer leurs fréquence réelle.

Dans différentes études, les définitions utilisées pour déterminer la survenue d'une exacerbation diffèrent sur certains points, partagent souvent en commun une majoration de la symptomatologie déjà existante.

Dans l'étude Breath ; les informations concernant la survenue d'exacerbations dans les six mois précédents sont recueillies sur des questionnaires comportant trois items. La présence d'exacerbation a été donc déterminée si l'un des critères suivants a été rempli :

- 1- Critère 1 : Au cours des 6 derniers mois, avez-vous été informé par votre médecin que vous avez eu une aggravation de votre «État respiratoire» ?
- 2- Critère 2: Au cours des 6 derniers mois, avez-vous été informé par votre médecin que vous avez eu une bronchite aiguë?
- 3- Critère 3: Au cours des 6 derniers mois, quels aspects de votre«état respiratoire» s'est aggravé?

Sur une population constituée de 661 malades atteints de BPCO, 47.5% déclarent avoir présenté une exacerbation dans les 06 mois précédents. En Algérie, cette fréquence était de 74.3% .



**Figure 48 : la fréquence des exacerbations dans les différentes régions du MENA, dans l'étude Breath**

Une étude longitudinale réalisée au centre médical des vétérans de Minneapolis, est considérée comme étant la première étude de bonne qualité ayant donné une définition claire aux exacerbations. Il s'agit d'un essai clinique randomisé multicentrique, pour étudier l'effet du tiotropium sur la prévention du risque d'exacerbation, la population est constituée de 1829 patients répartis sur 23 centres médicaux [255].

Les auteurs ont défini l'exacerbation comme un ensemble de symptômes respiratoires (Augmentation ou nouvel apparition) de plus d'un des éléments suivants : Toux, expectorations, respiration sifflante, dyspnée ou oppression thoracique survenus sur une durée d'au moins 3 jours nécessitant un traitement par des antibiotiques Et / ou les corticostéroïdes systémiques et / ou l'admission à l'hôpital.

La durée de suivi était de 06 mois ou la fréquence de survenue d'une première exacerbation était de 30%.

Dans une autre étude, réalisée aux pays bas , pour rechercher de facteurs prédictifs de survenue de la première exacerbation dans l'année qui suit une hospitalisation .les données ont été recueillies sur dossiers de malades , la fréquence était de 65% <sup>286</sup>.

### les facteurs prédictifs de survenue des exacerbations :

Peu d'études ont étudié le potentiel des facteurs de risques dans la survenue des exacerbations, dans le but de stratifier les malades BPCO selon l'imminence et la probabilité de survenue des exacerbations<sup>[287]</sup>.

Dans notre étude, dans l'analyse univariée, les facteurs prédictifs significatifs sont :

1-Le sexe féminin,  $P=0.103$

2-l'indice de masse corporelle,  $P=0.110$

3-le tabagisme avec dose cumulée de plus de 10 paquets années= $0.184$

4-le nombre de comorbidités cardiovasculaires,  $0.167$

5-la coexistence d'autres comorbidités,  $P=0.200$

6-l'infarctus du myocarde= $0.07$

7-l'hypertension artérielle,  $P=0.058$

8-le groupe D du GOLD 2011.  $P=0.001$

Vu que notre population comporte qu'une seule femme, le sexe féminin ne peut être pris en compte dans notre analyse.

Dans l'analyse multi variée, les cardiopathies ischémiques et le grade D des recommandations GOLD 2011 sont retenus comme facteurs prédictifs de survenue d'exacerbation

En France, en 1994, sur une cohorte de 64 patients BPCO modérés à sévères, suivis pendant 2 ans et demi, parmi les facteurs prédictifs de survenue d'exacerbation analysé par la méthode de kaplan meier figurait aussi l'indice de masse corporelle<sup>[288]</sup>.

Dans l'étude longitudinale réalisée au centre médical des vétérans de Minneapolis, l'estimation de la fréquence des exacerbations a été complétée par la recherche de facteurs prédictifs dans leur survenue sur régression de Cox. Dans l'analyse uni variée, les auteurs ont relevé les comorbidités cardiovasculaires de façon globale comme facteur prédictif pour hospitalisation suite à une exacerbation avec HR 2.34, IC 95% [1.43–3.83],  $P=0.001$ <sup>[257]</sup>.



Dans une étude longitudinale réalisée en Turquie, sur un échantillon de 165 sujets BPCO ; 65,9% ont présenté une exacerbation durant l'année de suivi, ou les auteurs ont pris à titre indicateur les prescriptions médicales, seules l'âge et le score de qualité de vie évalué par le CCQ (*clinical COPD questionnaire*) étaient prédictifs de survenue d'exacerbations.[<sup>18</sup>].

Decramer et coll. ont repris les données de l'étude UPLIFT, étude de 4 ans, randomisée, en double aveugle évaluant l'efficacité du tiotropium 18 µg une inhalation par jour dans le ralentissement du déclin des paramètres fonctionnels des patients atteints de BPCO. À partir de cette étude, les auteurs se sont donc intéressés aux facteurs de risques des patients BPCO de développer une exacerbation de leur maladie dans l'année à venir[<sup>213</sup>]. Une cohorte de 5 993 patients atteints de BPCO et classés GOLD II à IV a été étudiée. Au sein de cette cohorte, 3 426 patients n'ont pas développé d'exacerbation et 2 567 ont développé au moins une exacerbation dans les 4 ans. Dans leurs analyse, ont étaient ressortis : IMC, et le tabagisme[<sup>215</sup>]. Jouneau, en 2006 a évoqué les cardiopathies ischémiques comme facteurs prédictifs de survenue des exacerbations dans la BPCO.

Une étude observationnelle prospective colligeant 554 patients BPCO recrutés dans 19 hôpitaux en Chine, Taiwan, Australie et Corée, qui a duré 06 mois entre aout 2010 et avril 2011, a exploré la valeur prédictive du score de la qualité de vie CAT sur la survenue d'exacerbation[<sup>289</sup>].

L'étude a démontré que le score CAT, classé en quatre groupes ou utilisé comme une variable continue, a une modeste valeur prédictive des exacerbations au cours des six mois suivants. Les auteurs ont suggéré que le score CAT est cohérent comme facteur prédictif dans la survenue d'exacerbations dans différents sous groupes de patients, Considérant que les maladies cardiaques sont fréquentes dans les patients BPCO et que les symptômes peuvent mimer ceux de la BPCO .

La performance du score CAT comme facteur prédictif chez les patients avec une comorbidité cardiovasculaire a été évaluée, les résultats ont été similaires qu'en population globale de l'étude. Les auteurs ont conclu que le score CAT est facteur prédictif fiable pour la survenue des exacerbations en présence de comorbidités cardiovasculaires chez les malades atteints de BPCO.

Dans une étude voulant étudier l'influence des stades GOLD de la BPCO et de l'index BODE sur la survenue des exacerbations, réalisée a São Paulo par Marcia Maria Faganello ,sur une cohorte de 120 patients BPCO stades modérés et sévères, en analyse multi variée par une

régression logistique , les auteurs ont retenu l'âge avancé et la saturation e oxygéné du sang périphérique [287].

Nous avons complété notre étude par une analyse de survie pour estimation de la médiane de délai de survenue de la première exacerbation :

La courbe de survie chez les malades BPCO sans comorbidités cardiovasculaires était meilleure que celle des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires, avec une médiane de survie de 34 mois versus 27 mois mais sans signification statistique.

A noter que nos malades inclus dans l'étude, appartiennent majoritairement au stade II (43,2%) et au stade III (36.7%), où la fréquence d'exacerbations n'est pas aussi importante que dans les formes sévères. Par ailleurs, c'est des malades qui sont régulièrement suivis en consultation , donc sont tous sous traitement de fond conformément aux recommandations du GOLD 2006.

Le traitement instauré pourrait agir sur l'intervalle d'apparition des exacerbations, ce qui pourrait expliquer l'estimation de la médiane de survenue de la première exacerbation qui paraît assez longue de 34 mois chez les malades sans comorbidités cardiovasculaires par rapport à 27 mois chez les malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires.

Néanmoins, cette estimation se rapproche de celle retrouvée dans l'étude UPLIFT testant l'efficacité du tiotropium , en prenant comme critère de jugement secondaire la survenue d'exacerbation , ou la médiane était de 35.9 mois.

## I-LES RECOMMANDATIONS :

La BPCO est une maladie évolutive, handicapante souvent associée à d'autres comorbidités, dont les plus fréquentes sont les comorbidités cardiovasculaires. La BPCO est une maladie incurable et où le concept « contrôle » n'existe pas. Les moyens thérapeutiques disponibles actuellement visent seulement à réduire la fréquence des exacerbations et à ralentir la progression de la maladie. L'auto intoxication tabagique est le facteur de risque principal pour développer la BPCO.

L'information de cette étude permettra de mieux cerner les comorbidités cardiovasculaires dans la prise en charge de nos malades BPCO.

De manière globale, toutes les recommandations actuelles ont pour objectifs communs :

- De développer les outils et les moyens d'accessibilité au diagnostic.
- D'assurer la multidisciplinarité dans l'abord du malade BPCO.
- Et Lutter contre le tabagisme.

L'amélioration de la prise en charge de la BPCO en Algérie nécessite une série d'actions à plusieurs niveaux : pour le patient, le médecin généraliste et le spécialiste.

Plusieurs volets doivent être abordés, en suivant une hiérarchie de soins. De ce fait, tout l'intérêt de créer des unités de prise en charge de BPCO, au niveau des structures sanitaires de proximité, et dans les centres hospitalo universitaires et où seront impliqués le médecin généraliste, le médecin spécialiste, le psychologue et le personnel paramédical.

Les actions à mener doivent répondre à des objectifs précis :

- 1- promouvoir une prise en charge prospective et coordonnée des patients, et l'organiser dans la durée. Pour éviter les ruptures de prise en charge, mieux faire face aux épisodes aigus et retarder autant que possible l'évolution de la maladie vers un stade plus grave. Il s'agit de prévoir les étapes de la prise en charge du patient, de coordonner l'action et le partage d'information entre tous les professionnels impliqués ;
- 2- favoriser l'implication du patient et l'expression de ses préférences pour lui permettre d'être acteur de sa prise en charge sur la durée. Pour cela, l'accès à l'éducation thérapeutique est notamment un vecteur à développer ;

- 3- cibler les points critiques du parcours de soins pour minimiser les risques et harmoniser les pratiques des professionnels de santé.

### **1-Actions à mener dans la wilaya d'Oran :**

Pour pouvoir mettre en œuvre et appliquer des recommandations ressorties de ce travail afin d'améliorer les moyens de diagnostic , de suivi et thérapeutique particulièrement des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires, il est impératif de dédier une unité au niveau du centre hospitalo universitaire d'Oran et impliquer au moins 2 Etablissements de proximité de santé publique(EPSP) , et développer un réseau intégrant :le généraliste, le psychologue, le pneumologue , le rééducateur et le cardiologue.

### **2-Actions à mener pour le patient :**

Les données recueillies à l'issue de cette étude révèlent utiles pour l'élaboration d'un programme de suivi adapté, Parallèlement, il faut rechercher les comorbidités cardiovasculaires chez tous les malades BPCO pris en charge .

Au vues de nos résultats, les examens complémentaires sont nécessaires pour le diagnostic de l'hypertension artérielle, les troubles du rythmes, l'hypertrophie ventriculaire gauche, les coronaropathies et cardiopathies ischémiques. L'abord du patient ainsi que les actions à mener doivent être conduits sur 3 axes :

#### **A-Développer l'éducation thérapeutique :**

Au niveau de toutes les unités de prise en charge de malades BPCO, le patient doit un être intégré dans un programme d'éducation thérapeutique, des séances d'éducation doivent être programmées et assurées par un personnel médical et paramédical formé.

A priori, le malade doit être informé de son handicap respiratoire et cardiaque, de la bithérapie cardio-respiratoire et l'intérêt d'un suivi coordonné.

L'objectif principal est l'amélioration de l'observance thérapeutique, et par conséquent amélioration de la qualité de vie et donc la diminution du recours aux soins.

L'éducation a été définie par l'OMS en 1998, comme étant une démarche pédagogique continue, intégrée aux soins, visant à rendre le patient acteur de la prise en charge de sa maladie par :

- Pour une meilleure connaissance de la maladie et de ses traitements ,elle permet :  
L'acquisition et le maintien des compétences nécessaires à une autogestion optimale de la maladie dans la vie quotidienne.  
L'apprentissage des comportements de santé adaptés aux contraintes de sa maladie et préventifs de ses complications.
- Le maintien des compétences doit concerner :  
Les compétences cognitives pour des connaissances de la maladie et des traitements.  
Les compétences gestuelles pour la maîtrise des techniques d'inhalation et maîtrise d'appareillage.  
Et les compétences comportementales pour connaître les stratégies en cas d'aggravation, et l'éviction des facteurs de risque et facteurs aggravants.

B-Etablir un carnet de suivi pour les malades BPCO :

Qui servira d'outil d'information pour le patient sur sa maladie, et un moyen de communication entre patient pneumologue et cardiologue, ou seront expliqués :

- ✓ Les moyens de diagnostics.
- ✓ Les examens complémentaires à réaliser.
- ✓ Les comorbidités cardiovasculaires.
- ✓ Son retentissement sur son quotidien en fonction de la sévérité de la BPCO
- ✓ Les exacerbations ou toute autre situation d'urgence.
- ✓ Les modalités thérapeutiques pour la BPCO et comorbidités cardiovasculaires.
- ✓ Les moyens de lutte contre les facteurs de risque, notamment le tabagisme.

Ce carnet servira aussi de moyen d'évaluation du suivi du malade, pour évaluer :

- ✓ L'observance thérapeutique
- ✓ L'activité physique du patient
- ✓ Le nombre d'exacerbation
- ✓ Présence de symptômes en rapport avec les comorbidités cardiovasculaires.

***C-Favoriser le groupement de patients :***

Comme la qualité de vie est fortement affectée par la BPCO et les comorbidités cardiovasculaires, les personnes affectées par ces deux pathologies ont besoin de se sentir soutenues et rassurées afin de briser leurs sentiments de solitude.



Il faudrait les encourager à se regrouper par la création de séances de rencontre faisant partie du programme d'éducation thérapeutique organisé par les unités de suivi de malades BPCO , ou bien à travers la création d'association de malades BPCO , comme déjà réalisée pour certaines maladies chroniques.

### **3-Implication du médecin généraliste :**

Exerçant au niveau des structures de soins de proximité, dans le but d'uniformiser la prise en charge des malades, il faudrait :

- Etablir un guide de parcours de soin pour expliciter le processus de prise en charge du malade BPCO en médecine générale et identifier les cas à risque cardiovasculaire.
- Rendre compte dans ce processus de la multidisciplinarité de la prise en charge, ainsi que des principes et modalités de coordination et de coopération entre professionnels impliqués sur le réseau mis en place à savoir ;le pneumologue, le cardiologue , le rééducateur et le psychologue.
- les situations dans lesquelles le malade doit être orienté chez le pneumologue

### **4-Le processus de prise en charge de la BPCO :**

Disposer de fiches cliniques standardisées dans toutes les unités de suivi de BPCO au niveau des établissements de proximité de santé publique (EPSP).

### **Le plan d'action à suivre au niveau des EPSP :**

#### **Le médecin généraliste doit assurer les tâches suivantes :**

1-Faire le diagnostic et bilan initial :

- Le médecin généraliste doit penser à la BPCO :
  - Chez tout malade homme ou femme âgé de plus de 40 ans, avec tabagisme au delà de 20 paquets/années, ou ayant un antécédent de tabagisme chronique
  - Lors de suivi de bronchite chronique, ou en présence de signes d'exacerbation
  - Poser la question sur un éventuel tabagisme chez la femme, en présence de signes évocateur de BPCO, à savoir :
  - Toux ou expectoration chronique, ou dyspnée progressive.
- Faire le diagnostic :

Le diagnostic de BPCO repose sur la mise en évidence du trouble ventilatoire obstructif par une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure des débits et des volumes (spirométrie) : rapport VEMS/CVF < 70 % après administration d'un bronchodilatateur.

Pour cela, le médecin généraliste doit être formé pour l'interprétation des courbes débits volume,

Parallèlement former les techniciens pour la réalisation de spirométries, qui doivent prendre connaissance des critères de qualité de spirométrie, en prenant en compte des considérations concernant l'opérateur et le patient.

- Généralisation de la spirométrie. : Toutefois, la pratique de la spirométrie en médecine générale nécessite une formation et surtout du temps, C'est pourquoi une solution intermédiaire est à envisager, pour s'enquérir de mini-spiromètres électroniques portables (mesurant VEMS et capacité vitale ou volume expiratoire maximal en six secondes, équivalent approximatif de cette dernière).

L'utilisation de tels outils, si elle se généralisait, ne dispenserait pas de remplir certaines conditions : une sensibilisation et une motivation des médecins concernés tout d'abord, une formation à la bonne technique d'utilisation bien sûr, la répétition des mesures pour s'assurer de leur reproductibilité, la réalisation d'une spirométrie conventionnelle à la moindre anomalie et une surveillance ultérieure en cas de normalité chez un sujet à risque.

2-Orienter chez le pneumologue pour :

-Compléter l'évaluation initiale :

Evaluer la sévérité de l'obstruction bronchique selon le VEMS : stade I à IV ;

Evaluation de l'incapacité : dyspnée ou intolérance à l'exercice à coter selon l'échelle MMRC

Evaluation de l' handicap : Réduction des activités sociales en rapport avec l'altération de l'état de santé ;

Le nombre d'exacerbations par an.

Evaluer le retentissement de la maladie par le score CAT de la qualité de vie.

Classer la maladie selon la recommandation GOLD 2011, la classification ABCD

-Pour éliminer les autres diagnostics

-Recherche de comorbidités associées :

3-Orientation chez un cardiologue à la recherche de comorbidité cardiovasculaires :

Rechercher une HTA, de troubles du rythme ou séquelles d'IDM récents.

Réaliser un ECG Holter à la recherche de troubles des rythmes nocturnes en rapport avec les déssaturations.

4-Orienter le malade a l'unité de sevrage tabagique

.

#### **5-au niveau de l'unité BPCO du centre hospitalo universitaire :**

Réaliser une oxymétrie nocturne : pour évaluer la sévérité des dessaturations nocturnes très fréquents dans la BPCO et pourvoyeuses de pathologies cardiovasculaires.

Réaliser le test de marche de 6 minutes.

Réaliser une tomодensitométrie thoracique pour un bilan lésionnel pulmonaire

Réaliser une gazométrie.

Développer la pléthysmographie pour les malades avec obstruction bronchique ou lésion d'emphysème, sans avoir un rapport VEMS/CVF inférieur à 70%, pour confirmer l'existence d'une distension thoracique.

Développer un réseau multidisciplinaire en intégrant le cardiologue pour optimiser la prise en charge des malades BPCO avec comorbidités.

Information et sensibilisation des cardiologues sur la fréquence et le retentissement des comobidités cardiovasculaires sur la BPCO.

Renforcer la prise en charge du tabagisme en intégrant les substituts nicotiniques dans le sevrage tabagique.

Développer la réhabilitation respiratoire pour malade stable à partir du stade 2 et en exacerbation.

Assurer la formation continue pour le généraliste, les pneumologues et le personnel paramédical pour la prise en charge des malades BPCO.

Sensibiliser le cardiologue à demander des explorations fonctionnelles respiratoires chez tout patient avec cardiopathie ischémique.



## **6-Rôle du personnel paramédical au niveau des unités de suivi des malades BPCO :**

Le personnel paramédical exerçant au niveau des unités de suivi de malades BPCO qu'ils soient au niveau des EPSP ou centre hospitalo universitaires, doit avoir pour tâche principale d'insister et de travailler particulièrement sur l'adhésion du malade BPCO à un programme de suivi, d'où il est essentiel d'avoir la capacité de développer une relation d'empathie avec le patient .

Pour entretenir le contact avec le malade, il faut suivre un modèle d'intervention à travers des appels téléphonique programmés et réguliers .et disposer de logiciels adaptés qui peuvent servir de supports aux entretiens.

Il doit participer avec le médecin à créer une culture relationnelle avec l'unité de cardiologie dispensant des informations évolutive, régulière et selon un planning co-organisé.

## **7-Le rôle des unités de sevrage tabagique :**

Ces unités doivent être développées parallèlement aux unités de pris en charge de la BPCO :

Le personnel doit être constitué d'un médecin généraliste, d'un médecin spécialiste, d'un psychologue, et d'un technicien de santé. Le sevrage tabagique doit obéir au respect des étapes à suivre :

1-L'évaluation du tabagisme qui sera renouvelée régulièrement :

-il faut poser la question du tabagisme à chaque occasion, le quantifier en nombre de paquets/année ainsi que par la mesure du CO expiré ;

-Expliquer l'importance prioritaire de l'arrêt du tabac et préciser que le tabagisme va être pris en charge ;

-Explorer le degré de dépendance physique par le test de Fagerström ;

-L'intervention du psychologue consiste à rechercher des troubles psychiques associés : états dépressifs et anxieux, d'autres addictions (alcool, cannabis, autre substance illicite),

- Explorer le tabagisme de l'entourage ;

-Explorer l'histoire du tabagisme : l'âge de la première cigarette, les tentatives d'arrêt antérieures et les bénéfices obtenus lors de ces arrêts, en particulier respiratoires et cardiovasculaires, et les raisons de la reprise ;

-Analyser les raisons pour lesquelles le patient fume.

- Etudier avec empathie le degré de motivation à s'arrêter de fumer ;
  - Négocier avec le patient les conditions d'une tentative d'arrêt du tabac (entretien motivationnel).
- 2-Le patient doit recevoir une information complète sur les différentes méthodes de sevrage.
- 3-La dépendance tabagique doit être traitée sans délai :
- donner des conseils pratiques ;
  - proposer les substituts nicotiniques
  - assurer l'accompagnement psychologique.

### **8-La coordination des soins :**

Au niveau de toutes les unités de prise en charge et de suivi de la BPCO, les malades doivent être enregistrés sur des registres dédiés uniquement à la BPCO, pour une meilleure surveillance épidémiologique.

Où seront notés, en plus des caractéristiques socio démographiques, le stade de la BPCO et le type de comorbidité cardiovasculaire associée.

Le premier abord du malade BPCO doit être assuré au niveau des EPSP, par le médecin généraliste formé, qui va assurer aussi le parcours de soins basé sur une coordination.

La coordination des soins autour de malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires est la clé de voûte d'une prise en charge pluridisciplinaire de qualité, personnalisée, évolutive et adaptée quel que soit le stade de la maladie.

Pour cela le médecin généraliste doit être formé pour accomplir la tâche de « coordonnateur de soins » pour l'élaboration et mise en œuvre d'un plan de soins, de conseils et de services personnalisés, en lien avec l'entourage et les différents partenaires impliqués dans la prise en charge

Le malade doit être d'abord vu par le généraliste, pour le diagnostic et une première évaluation de la BPCO, puis orienté au pneumologue pour complément d'investigation et au cardiologue pour rechercher et suivre une pathologie cardiovasculaire. Les formes sévères doivent être suivies par le médecin spécialiste. Le carnet de suivi des patient est un moyen de partage d'informations entre médecins.

## **9-Le rythme de surveillance :**

Instaurer un rythme périodique de 3 mois pour les consultations, paraît cohérent pour assurer le l'adhésion des malades à un programme de suivi , sauf en cas d'exacerbation , d'intolérance médicamenteuse ou effet secondaire, ou bien recevoir le malade si inquiétude ou manque d'information concernant sa maladie

### Les paramètres à évaluer lors des séances de contrôles :

- Le suivi de l'éducation thérapeutique par le médecin généraliste et/ou les autres professionnels impliqués ;
- Evaluation du sevrage tabagique ;
- Evaluer les comorbidités cardiovasculaires.

### Mesures à réaliser et examens complémentaires :

- La spirométrie : le rythme de réalisation de la spiromètre sera adaptée à l'état du patient.  
Assurer au moins une spiromètre par an pour apprécier le déclin de la fonction respiratoire.
- Les gazs du sang :  
  
Pour les stades I et II : gazs du sang si aggravation  
  
Pour les stades III et IV : gazs du sang tous les 6 mois
- Une évaluation cardiaque : examen par un cardiologue, un ECG et échographie cardiaque tous les ans  
Pour les stades III et IV ; l'évaluation cardiaque doit être complétée par un doppler cardiaque a la recherche de cœur pulmonaire chronique.

## **10-La prise en charge des exacerbations :**

Pour tous les médecins généralistes et pneumologues, une exacerbation doit être reconnue tel qu'elle a été définie par la société Algérienne de pneumo-phtisiologie,

Comme étant « un événement survenant dans l'histoire naturelle de la maladie, caractérisée par une augmentation de la dyspnée, de la toux et ou du volume de l'expectoration supérieur aux variations naturelles de ces symptômes d'un jour à l'autre, de début brutal et nécessitant une modification du traitement habituel »

Du fait de la sous estimation fréquente des exacerbations par les malades, le personnel soignant doit informer le patient sur la symptomatologie évocatrice de ces événements, le renseigner sur les signes d'aggravation et modalité de prise en charge à domicile.

Lorsque le patient est vu au décours d'une exacerbation , des examens complémentaires sont nécessaire :

Une radiographie de face

Une numération formule sanguine

Un électrocardiogramme (ECG)

Indiquer l'hospitalisation en service de pneumologie pour les cas suivants :

- 1- SaO<sub>2</sub> : inférieur à 90%, ou O<sub>2</sub> inférieur à 60 mmHg.
- 2- Exacerbation récente, ou épisode récent défavorable.
- 3- Difficulté diagnostic.
- 4- Présence de symptomatologie en rapport avec une aggravation d'une comorbidité, notamment les comorbidités cardiovasculaires.
- 5- Dégradation rapide.

Durant l'hospitalisation, il faut rechercher les comorbidités cardiovasculaires par la réalisation d'un ECG, échographie cardiaque avec doppler pour la mesure de la pression artérielle.

Après exacerbation : intérêt de reprendre le bilan fonctionnel du patient, de faire suivre une pathologie cardiovasculaire par un cardiologue et ajustement du traitement de fond de la BPCO.

## II-PERSPECTIVES :

Cette étude montre l'intérêt de création d'une base de données avec un recueil systématique prospectif des événements aigus, ainsi que les informations concernant l'évaluation des malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires. Ce travail devrait contribuer à mieux cibler les patients, entreprendre des actions afin d'améliorer notre pratique.

Nos perspectives visant à poursuivre ce travail sont comme suit :

- Constituer une cohorte régionale intégrant les malades BPCO avec comorbidités cardiovasculaires pour la recherche clinique et épidémiologique.
- Poursuivre l'étude sur une cohorte plus étoffée pour la réalisation d'études ajustées sur les facteurs de risques pour meilleure évaluation de l'impact des comorbidités cardiovasculaires sur l'évolution de la BPCO.
- Réaliser une étude cas témoin a fin de comparer la fréquence des pathologies cardiovasculaires avec les malades non atteints de BPCO.
- Poursuivre la durée de suivi de nos malades à la recherche d'autres facteurs prédictifs d'exacerbation de BPCO.
- Evaluer le risque cardiovasculaire chez les malades BPCO hospitalisés en exacerbation.
- Rechercher les facteurs prédictifs à la survenue d'autres facteurs pronostiques tels que la mortalité.
- Etudier le retentissement des autres comorbidités sur nos malades BPCO.
- Entreprendre des actions pour la prise en charge des malades BPCO en ciblant le patient, le médecin généraliste, le pneumologue et le cardiologue.

## Conclusion

Etant donné que la BPCO se développe souvent chez les fumeurs de longue date et à l'âge moyen, les patients ont fréquemment d'autres pathologies en rapport avec le tabagisme et le vieillissement, expliquant en partie la grande fréquence des comorbidités cardiovasculaires.

Dans notre population d'étude de malades BPCO, 231 sujets sont inclus, dont 01 femme, avec une classe d'âge prédominante de 60 et 70 ans. La notion de tabagisme chronique est retrouvée chez une proportion de malade (91%) avec une moyenne de dose cumulée de 49 paquets /années. 43% des malades étaient classés stade II des recommandations GOLD 2006 et 40% des malades ont un score m MRC  $\geq 2$  de la dyspnée et 80% de nos malades déclarent avoir un retentissement sur leurs qualité de vie évalué par le score CAT.

Les comorbidités cardiovasculaires étaient présentes chez 55% des malades, avec prédominance de l'hypertension artérielle (35.5%).

Effectivement la moitié de notre population atteinte de BPCO, suivie dans l'unité de consultation présentait des comorbidités cardiovasculaires, l'intoxication tabagique est très importante chez ces malades, connue déjà comme facteur de risque commun.

Certaines des comorbidités cardiovasculaires ont présenté une association significative avec le score m MRC de la dyspnée, le score de la qualité de vie.

les facteurs prédictifs de survenue de la première exacerbation retenus sont : les cardiopathies ischémiques et le grade D du GOLD 2011. Dans notre population, la médiane de survenue de la première exacerbation était de 31 mois, elle était meilleure dans le groupe de BPCO sans comorbidités cardiovasculaires.

Cependant, ce délai était très faible, dans le groupe D de la classification GOLD 2011, avec une forte association.

Ces résultats soulignent la nécessité de se consacrer en tant que professionnel de la santé aux importantes comorbidités cardiovasculaires de ces patients obstructifs chroniques.

Par ailleurs, prévenir et traiter les épisodes d'exacerbation, font partie des tâches quotidiennes des praticiens dans le suivi des malades BPCO. D'où l'intérêt de développer des outils d'identifications de ces événements pour le patient et pour le médecin.

Les conséquences des exacerbations de BPCO sur l'état de santé mental et physique du patient se décomposent en conséquences immédiates, dans le moyen terme, en post exacerbation et au long cours. Ces conséquences portent sur son bien être immédiat, ses activités physiques, son état psychique, ses fonctions musculaires et respiratoires, le risque cardiovasculaire et finalement sa qualité de vie et sa durée de vie.

Pour tout pneumologue, il est important de mesurer le phénomène clinique que représentent les exacerbations. De ce fait ;il est important de connaître les facteurs prédictifs de survenue des exacerbation .En parallèle, il est impératif d'intégrer le suivi des BPCO dans un cadre pluridisciplinaires pour le diagnostic et la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires qui restent la plus fréquente pour cette pathologie progressive et handicapante.

La question de savoir dans quelle mesure le traitement des comorbidités cardiovasculaires influence le pronostic de la maladie reste ouverte. Sans nul doute, la prise en charge de BPCO ne repose plus uniquement sur le traitement inhalé, mais est devenue une approche thérapeutique multidimensionnelle.

Il reste encore un lourd fardeau : œuvrer pour la prévention de la maladie et la dépister : la prévalence de la BPCO est de 4% en Algérie, la moitié environ des sujets ayant un VEMS encore normal (stade I). Toutefois, deux malades sur trois atteints de BPCO ne se savent pas atteints de cette maladie .

Les pneumologues doivent considérer la BPCO comme une maladie globale, systémique, où on traite non seulement l'obstruction mais aussi toutes les comorbidités notamment cardiovasculaires dont l'impact dans le pronostic des malades est tout aussi important.

---

<sup>1</sup> Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV 1 related to smoking status in individuals with severe alpha 1- antitrypsin deficiency (PIZZ) Eur Respir J 1999; 13:247-51

<sup>2</sup> Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.(update 2009).www.goldcopd.com.2009

<sup>3</sup> Barnett K, Mercer SW, Norbury M, *et al.* Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43.

<sup>4</sup> Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.(update 2016).www.goldcopd.com.2017

<sup>5</sup> Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.(update 2016).www.goldcopd.com.2016

<sup>6</sup> McGavin C.R., Gupta S.P., Lloyd E.L., McHardy G.J. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home Thorax 1977 ; 32 : 307-31

<sup>7</sup> Schnell K, Weiss CO, Lee T, *et al.* The prevalence of clinically relevant comorbid conditions in patients with physician- diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMJ Pulm Med* 2012; 12:26.

<sup>8</sup> Divo M, Cote C, de Torres JP, *et al*; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(2):155–161.

<sup>9</sup> Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV 1 related to smoking status in individuals with severe alpha 1- antitrypsin deficiency (PIZZ) Eur Respir J 1999; 13:247-51

<sup>10</sup> O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, *et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease --- 2007 update. *Can Respir J.* 2007; 14 Suppl. B:5B---32B.

<sup>11</sup> Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, *et al.* Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186:155---61.

<sup>12</sup> Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, *et al.* Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013; 22:454---75.

<sup>13</sup> Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F: Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008, 32: 962-969.



- 
- <sup>14</sup> Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347–360
- <sup>15</sup> Dr Wenjia Chen, Jamie Thomas, Mohsen Sadatsafavi, J Mark FitzGerald *Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis* Volume 3, No. 8, p631–639, August 2015 the Lancet respiratory medicine
- <sup>16</sup> Divo M, Cote C, de Torres JP, et al; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–161
- <sup>17</sup> A.Couillard ,les facteurs pronostiques dans la BPCO :la tête, les jambes et le souffle, revue des maladies respiratoires (2011) 28, 174-186
- <sup>18</sup> Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11:181.
- <sup>19</sup> Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38
- <sup>20</sup> N.Roche, B.Anguillan, P-R.Burgel. Prévention des exacerbations de BPCO: un enjeu fondamental. *Revue des maladies respiratoires* (2012) 29, 756-774.
- <sup>21</sup> Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13
- <sup>22</sup> Wedzicha JA, Seemungal TA, COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007 ;370:786-96
- <sup>23</sup> Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, severe acute exacerbation and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31
- <sup>24</sup> Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA, Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:627-88.
- <sup>25</sup> Cui H, Miao D-M, Wei Z-M, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2012;9(1):5–10.
- <sup>26</sup> Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, Simpson JL. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):316–324.
- <sup>27</sup> Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP: Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT(R) trial. *Lung*. 2011, 189: 261-268. 10.1007/s00408-011-9301-8.
- <sup>28</sup> Thomas L Petty. The history of COPD. *International Journal of COPD* 2006;1(1) 3–14

---

<sup>29</sup> Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM : Global Burden of COPD: systematic review and global analysis. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 523-32.

<sup>30</sup> Adeloye D, Chua S, Lee C, *et al.* Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5: e020415.

<sup>31</sup> Ann D Morgan, Rosita Zakeri and Jennifer K Quint Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis* 2018, Vol. 12: 1– 16

<sup>32</sup> Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E : International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007 ; 370 : 741-50.

<sup>33</sup> . Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG : Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005 ; 366 : 1875-81.

<sup>34</sup> Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E : Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1683-9.

<sup>35</sup> Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernandez-Fau L : Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000 ; 118 : 981-9.

<sup>36</sup> Zielinski J, Bednarek M : Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001 ; 119 : 731-6.

<sup>37</sup> Mannino DM, Buist AS : Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007 ; 370 : 765-73.

<sup>38</sup> R. Khelafi , A. Aissanou, S. Tarsift, F. Skander Épidémiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans la wilaya d'Alger *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 28, numéro 1 pages 32-40

<sup>39</sup> Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebritsen TS *et al.* Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification - A study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:975-81117.

<sup>40</sup> <http://www.who.int/mediacentre/>

<sup>41</sup> Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and Burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Med* 2006 3(11): e 442

- 
- <sup>42</sup> National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity & mortality: 2004 chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases,
- <sup>43</sup> Mathers C D, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease. October, 2005,
- <sup>44</sup> Balasubramanian V P, Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 106–112
- <sup>45</sup> Gan W Q, Man S F, Senthilselvan A, Sin D D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580
- <sup>46</sup> Man S F, Connett J E, Anthonisen N R, Wise R A, Tashkin D P, Sin D D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849–853
- <sup>47</sup> Agusti A G. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005; 99: 670–682
- <sup>48</sup> Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003; 24: 1365–1372
- <sup>49</sup> De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 219–227
- <sup>50</sup> Halpin D M, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 619–623
- <sup>51</sup> Hansell A L, Walk J A, Soriano J B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–814
- <sup>52</sup> Jensen H H, Godtfredsen N S, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28: 781–785
- <sup>53</sup> Mannino D M, Brown C, Giovino G A. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814–818
- <sup>54</sup> Unal B, Critchley J A, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101–1107
- <sup>55</sup> Mathers C D, Loncar D. Updated projections of global mortality and burden of disease. October, 2005,

- 
- <sup>56</sup> Hoffman EA, Simon BA, McLennan G: State of the Art. A structural and functional assessment of the lung via multidetector-row computed tomography: phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:519-32
- <sup>57</sup> Hogg JC: pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709-21
- <sup>58</sup> Barnes PJ, Celli BR (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 33: 1165–1185
- <sup>59</sup> Agusti A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:507–513
- <sup>60</sup> Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12:56–68.
- <sup>61</sup> Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1129–1137.
- <sup>62</sup> American Association of Immunologists. The definition of the inflammome. An AAI recommendation for the NIH “Roadmap for Medical Research” FY 2011. *Am. Assoc. Immunol. Newsletter* 2008; 7:7–8.
- <sup>63</sup> MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease *Proc Am Thorac Soc* 2005 ; 2 : 50-60
- <sup>64</sup> Stevenson C.S., Koch L.G., Britton S.L. Aerobic capacity, oxidant stress, and chronic obstructive pulmonary disease--a new take on an old hypothesis *Pharmacol Ther* 2006 ; 110 : 71-82
- <sup>65</sup> BPCO et inflammation : mise au point d'un groupe d'experts. Les mécanismes de l'inflammation et du remodelage *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 27, numéro 10 pages 1254-1266 (décembre 2010)
- <sup>66</sup> Jiang D., Liang J., Li Y., Noble P.W. The role of Toll-like receptors in non-infectious lung injury *Cell Res* 2006 ; 16 : 693-701
- <sup>67</sup> Mills P.R., Davies R.J., Devalia J.L. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : S38-S43
- <sup>68</sup> . Hammad H., Lambrecht B.N. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 193-204
- <sup>69</sup> Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Activation of T lymphocytes *Cellular and molecular immunology* Philadelphia PA, USA: Saunders (2000). 161-180

- 
- <sup>70</sup> Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., Woods R., Elliott W.M., Buzatu L., et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2645-2653
- <sup>71</sup> Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2445-2454
- <sup>72</sup> Barnes P.J. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD *Annu Rev Physiol* 2009 ; 71 : 451-464
- <sup>73</sup> Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347–360
- <sup>74</sup> Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127S–130S
- <sup>75</sup> .Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S., Bhowmik A., Wilkinson T.M., Hurst J.R. , et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD *Chest* 2005 ; 128 : 1995-2004
- <sup>76</sup> Sin D.D., Leung R., Gan W.Q., Man S.P. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study *BMC Pulm Med* 2007 ; 7 : 13
- <sup>77</sup> Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF: Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease : soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum . *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166 : 1218-24
- <sup>78</sup> Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inouse S, Hino T, Saite H, Yuki H, Kato S, Tomoike H: The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor – alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179-84
- <sup>79</sup> Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Levy Y, Markiewicz W: Inverse association between pulmonary function and C reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:626-32
- <sup>80</sup> J.-F. MUIR , J.-F. CORDIER , M. FOURNIER Vers une actualisation des recommandations de la SPLF sur la BPCO.. *Rev Mal Respir*, 2002, 19, 277-278.
- <sup>81</sup> Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med* 2014;35(1):1-6.
- <sup>82</sup> Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
- <sup>83</sup> Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42:773-8.

- 
- <sup>84</sup> Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure for chronic airflow limitation - the St George's Respiratory Questionnaire. *Amer Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7
- <sup>85</sup> Torres J.P., Casanova C., Hernandez C., et al. Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: a case series study *Health Qual Life Outcomes* 2006 ; 4 : 72
- <sup>86</sup> Hajiro T., Nishimura K., Jones P.W., et al. A novel, short, and simple questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1874-1878
- <sup>87</sup> Lin Y.X., Xu W.N., Liang L.R., et al. The cross-sectional and longitudinal association of the BODE index with quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Chin Med J (Engl)* 2009 ;
- <sup>88</sup> É. Marchand, G. Maury Evaluation of the COPD Assessment Test in patients with stable COPD *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 29, numéro 3 pages 391-397 (mars 2012)
- <sup>89</sup> .Jones P.W. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 2001 ; 56 : 880-887
- <sup>90</sup> Ferrer M., Alonso J., Morera J., et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 1072-1079
- <sup>91</sup> Rutten-Van Mölken M., Roos B., van Noord J.A. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting *Thorax* 1999 ; 54 : 995-1003
- <sup>92</sup> Taka H., Koic N., Mits T., et al. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 785-790
- <sup>93</sup> de Torres J.P., Casanova C., Hernandez C., et al. Gender associated differences in determinants of quality of life in patients with COPD: a case series study *Health Qual Life Outcomes* 2006 ; 4 : 72
- <sup>94</sup> . NY: Schulman, Ronca, and Bucuvalas Anonymous. *Confronting COPD in America: Executive Summary*. New York, Inc; 2001, pp. 1 20.
- <sup>95</sup> . Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;**20**(4):799 805.
- <sup>96</sup> .T .Perez,P.Serrier, C.Pribil.BPCO et qualité de vie :Impact de la maladie de la medecine générale en France.*Revue des maladies respiratoires*( 2013).30, 22-32.
- <sup>97</sup> Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398S-401S.

- 
- <sup>98</sup> Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
- <sup>99</sup> Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122.
- <sup>100</sup> Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012 Mar;67(3):238-43.
- <sup>101</sup> Schermer TR, Saris CG, van den Bosch WJ et al. Exacerbations and associated healthcare cost in patients with COPD in general practice. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65:133-40.
- <sup>102</sup> Bellamy D, Bouchard J, Henrichsen S et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J* 2006;15:48-57.
- <sup>103</sup> Bakke PS, Rönmark E, Eagan T, et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. ERS task force report. *Eur Respir J*. 2011;38: 1261–77.
- <sup>104</sup> Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.; for the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363: 1128–38.
- <sup>105</sup> M. Zysman , M. Patout. La BPCO et la perception du nouveau document GOLD en Europe. Workshop de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 31, numéro 6 pages 499-510 (juin 2014)
- <sup>106</sup> Position de la société de pneumologie en langue française vis-à-vis de la version 2011 des recommandations GOLD , *revue des maladies respiratoires* (2012) 29,637-639.
- <sup>107</sup> La pneumologie fondée sur les preuves, 5 édition, P 181( chapitre 9)
- <sup>108</sup> Anant RC ,Patel I, and John R Hurst1, Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art .*Expert Rev. Respir. Med.* 5(5), 647–662 (2011)
- <sup>109</sup> Vestbo J, Anderson W, Coxson H, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al., ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-Points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008;31:869e73.
- <sup>110</sup> . Patel AR, Hurst JR (2011) Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 5: 647–662.
- <sup>111</sup> Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF (2011) Systemic manifestations of COPD. *Chest* 139: 165–173.
- <sup>112</sup> .Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160:2653–2658

- 
- <sup>113</sup> Van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:287-93.
- <sup>114</sup> Javier de Miguel Díez\*, Teresa Gómez García y Luis Puente Maestu Comorbilidades de la EPOC, *Arch Bronconeumol*. 2010;46(Supl 11):20-25
- <sup>115</sup> De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:63-70.
- <sup>116</sup> Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-75.
- <sup>117</sup> Carrasco Garrido P, De Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4:31.
- <sup>118</sup> Esra Uzaslana, Bassam Mahboubb, The burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study. *Respiratory Medicine* (2012) 106(S2), S45–S59
- <sup>119</sup> E. Fragoosa, S. Andréb, Understanding COPD: A vision on phenotypes, comorbidities and treatment approach. *Rev Port Pneumol*. 2016;22(2):101---111
- <sup>120</sup> Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378:1038---47.
- <sup>121</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide for COPD Diagnosis, Management and Prevention (updated 2014).
- <sup>122</sup> Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*. 2010;36:531---9.
- <sup>123</sup> Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50 Suppl. 1:1---16
- <sup>124</sup> Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8:28.47.
- <sup>125</sup> Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22:454---75



- 
- <sup>126</sup> Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; **142**:233-9
- <sup>127</sup> Jørgen Vestbo, Suzanne S. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) – why and what? *The Clinical Respiratory Journal* 2012 ;208-214.
- <sup>128</sup> Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al.— Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes : the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, **182**, 598-604.
- <sup>129</sup> Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al.— Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*, 2010, **11**, 122.
- <sup>130</sup> Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease.— American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, **152**, S77-121.
- <sup>131</sup> Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al.— Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*, 1995, **8**, 1398-1420.
- <sup>132</sup> Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, **187**, 347-365.
- <sup>133</sup> Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.— Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1128-1138.
- <sup>134</sup> Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al.— Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*, 2012, **48**, 331-337.
- <sup>135</sup> Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al.— Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*, 2011, **66**, 430-437.
- <sup>136</sup> Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al.— Clinical COPD phenotypes : a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*, 2010, **36**, 531-539.
- <sup>137</sup> Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al.— Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*, 2011, **66**, 430-437.
- <sup>138</sup> Wedzicha JA, Seemungal TAR: COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007, **370**: 786-796. 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.
- <sup>139</sup> O'Donnell DE, Parker CM: COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006, **61**: 354-361. 10.1136/thx.2005.041830.



- 
- <sup>140</sup> Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax*. 2013 Jun;68(6):540-3.
- <sup>141</sup> Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-1554.
- <sup>142</sup> . Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-1138.
- <sup>143</sup> Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA: Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, 157: 1418-1422. 10.1164/ajrccm.157.5.9709032.
- <sup>144</sup> Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA: Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004, 169: 1298-1303. 10.1164/rccm.200310-1443OC
- <sup>145</sup> Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J: Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008, 177: 396-401. 10.1164/rccm.200708-1290OC.
- <sup>146</sup> Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Roberts L, Powers JH, Sethi S: Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 183: 323-329. 10.1164/rccm.201005-0762OC.
- <sup>147</sup> Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators: Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*. 2010, 363: 1128-1138.
- <sup>148</sup> Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA: Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000, 55: 114-120. 10.1136/thorax.55.2.114.
- <sup>149</sup> Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA: Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J*. 2000, 15: 274-280. 10.1034/j.1399-3003.2000.15b09.x
- <sup>150</sup> Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, Paul EA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Meade TW: Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost*. 2000, 84: 210-215.
- <sup>151</sup> Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA: Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 2001, 17: 1112-1119.

- 
- <sup>152</sup> Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, MacNee W: Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax*. 2005, 60: 293-300. 10.1136/thx.2004.027946
- <sup>153</sup> Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA: Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 173: 71-78.
- <sup>154</sup> Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan JR, Wathen CG, Emmanuel FX: Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 1998, 92: 664-667. 10.1016/S0954-6111(98)90515-7.
- <sup>155</sup> Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Atmar RL, Hattotuwa K, Guntupalli KK, Jeffery PK: Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003, 168: 968-975.
- <sup>156</sup> Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL: Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 173: 1114-1121.
- <sup>157</sup> Saha S, Brightling CE: Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006, 1: 39-47
- <sup>158</sup> Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA: Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007, 29: 527-534.
- <sup>159</sup> O'Donnell DE, Laveneziana P: The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD*. 2006, 3: 219-232.
- <sup>160</sup> O'Donnell DE, Parker CM: COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax*. 2006, 61: 354-361. 10.1136/thx.2005.041830
- <sup>161</sup> Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA: Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, 164: 1618-1623.
- <sup>162</sup> Wedzicha JA: Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004, 1: 115-120. 10.1513/pats.2306030.
- <sup>163</sup> Takabatake N, Shibata Y, Abe S, Wada T, Machiya J, Igarashi A, Tokairin Y, Ji G, Sato H, Sata M, Takeishi Y, Em183.Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE: Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, 164: 358-364. 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
- <sup>164</sup> Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, Carey VJ, Fan VS, Reilly JJ, Shapiro SD, Silverman EK: Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2008, 32: 938-944.

- 
- <sup>165</sup> .Bender BG: Nonadherence to COPD treatment: what have we learned and what do we do next?. *COPD*. 2012, 9: 209-210.
- <sup>166</sup> .Bourbeau J: Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008, . **63**:831–838.
- <sup>167</sup> .Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, Duh MS: Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011, 105: 435-441.
- <sup>168</sup> .Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, Zuckerman IH, Stuart B, Shaffer T, Dalal AA, Bryant-Comstock L: Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012, 10: 201-210.
- <sup>169</sup> Fletcher C, Peto R, Tinker CM, Speizer FE: *The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema*. 1976, Oxford, UK: Oxford University Press New York, **1976**
- <sup>170</sup> Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA: Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002, 57: 847-852.
- <sup>171</sup> .Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PM: Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008, 178: 332-338. 10.1164/rccm.200712-1869OC
- <sup>172</sup> .Jones PW, Donohue JF, Nedelman J, Pascoe S, Pinault G, Lassen C: Correlating changes in lung function with patient outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a pooled analysis. *Respir Res*. 2011, 12: 161-10.1186/1465-9921-12-161.
- <sup>173</sup> .Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Rennard SI, ECLIPSE Investigators: Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Eng J Med*. 2011, 365: 1184-1192. 10.1056/NEJMoal105482.
- <sup>174</sup> .Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP: Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012, 7: 653-661.
- <sup>175</sup> .Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, Ntaoukakis E, Siafakas NM, Milic Emili J, Tzanakis N: Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med*. 2007, 101: 1305-1312.
- <sup>176</sup> .Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA: Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012, 185: 1218-1224.
- <sup>177</sup> .Spencer S, Jones PW: Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 2003, 58: 589-593. 10.1136/thorax

- 
- <sup>178</sup> .Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, Hebert PC: Measurement of short term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 2002, 121: 688-696.
- <sup>179</sup> .Baghai-Ravary R, Quint JK, Goldring JJ, Hurst JR, Donaldson GC, Wedzicha JA: Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009, 103: 216-223. 10.1016/j.rmed.2008.09.022.
- <sup>180</sup> Pruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, Bouillon R, Decramer M: Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*. 2003, 58: 752-756. 10.1136/thorax.58.9.752.
- <sup>181</sup> 194.Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA: Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, 171:193
- <sup>182</sup> 195.Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R: Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006, 129: 536-544. 10.1378/chest.129.3.536.
- <sup>183</sup> .Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA: Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996, 154: 959-967.
- <sup>184</sup> Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG: Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002, 57: 137-141. 10.1136/thorax.57.2.137. monary disease. *Thorax*. 2005, 60: 925-931.
- <sup>185</sup> Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R: Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pul197.
- <sup>186</sup> Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P: Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012, 67: 957-963. 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
- <sup>187</sup> McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, O'Connor J, McAlpine L, Chalmers G, Newby DE, Clark E, Macfarlane PW, Macnee W: Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2012, 39: 1097-1103. 10.1183/09031936.00124811.
- <sup>188</sup> Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP: Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT(R) trial. *Lung*. 2011, 189: 261-268. 10.1007/s00408-011-9301-8.

- 
- <sup>189</sup> Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA: Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010, 137: 1091-1097. 10.1378/chest.09-2029.
- <sup>190</sup> Rizkallah J, Man SF, Sin DD: Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009, 135: 786-793. 10.1378/chest.08-1516.
- <sup>191</sup> Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, Hernandez L, Martin-Villasclaras JJ, Tolosa C, Valdes M, Barron M, Todoli JA, Monreal M: Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J*. 2012, 39: 862-868.
- <sup>192</sup> Avan Dijk EJ, Vermeer SE, de Groot JC, van de Minkelis J, Prins ND, Oudkerk M, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Arterial oxygen saturation, COPD, and cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004, 75: 733-736.
- <sup>193</sup> Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest*. 2010;138:32---8
- <sup>194</sup> Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoff-man EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217---27
- <sup>195</sup> Agusti AGN : Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005 ; 2 : 367-70
- <sup>196</sup> Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR : C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006 ; 61 : 23-8.
- <sup>197</sup> Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:728---35
- <sup>198</sup> Parker DR, Liu J, Roberts MB, Eaton CB. Is inflammatory chronic obstructive pulmonary disease a coronary heart disease risk equivalent? A longitudinal analysis of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988---1994. *BMCPulm Med*. 2014;14:195
- <sup>199</sup> Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells *Circulation* 2000 ; 102 : 2165-2168
- <sup>200</sup> Eickhoff P., Valipour A., Kiss D., Schreder M., Cekici L., Geyer K., et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 1211-1218

- 
- <sup>201</sup> MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease Proc Am Thorac Soc 2005 ; 2 : 50-60
- <sup>202</sup> .Fresquet F., Pourageaud F., Leblais V., Brandes R.P., Savineau J.P., Marthan R., et al. Role of reactive oxygen species and gp91phox in endothelial dysfunction of pulmonary arteries induced by chronic hypoxia Br J Pharmacol 2006 ; 148 : 714-723
- <sup>203</sup> .Chaouat A., Savale L., Chouaid C., Tu L., Sztrymf B., Canuet M., et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension Chest 2009 ; 136 : 678-687
- <sup>204</sup> Sin DD, Wu L, Man SF : The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest 2005 ; 127 : 1952-9.
- <sup>205</sup> Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB : Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2599-610.
- <sup>206</sup> Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB: Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med 1976, 294:1071–1075.
- <sup>207</sup> Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM: Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996, 313:711–715.
- <sup>208</sup> Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, III, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Jr , Gibbons LW : Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. JAMA 1996 ; 276 : 205-10.
- <sup>209</sup> Finkelstein, E. Cha, and S. M. Scharf, “Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity,” International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, vol. 4, pp. 337–349, 2009.
- <sup>210</sup> Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM : Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. Chest 2005 ; 128 : 2005-11
- <sup>211</sup> Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring EJ, She D : Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol 2006 ; 16 : 63-70.
- <sup>212</sup> Wenjia Chen, , Jamie Thomas, Mohsen Sadatsafavi, Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis, publié en 2015 , the Lancet Respiratory medicine
- <sup>213</sup> Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. Lancet Respir Med 2013;1:73–83.

- 
- <sup>214</sup> J. Finkelstein, E. Cha, and S. M. Scharf, "Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity," *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 4, pp. 337–349, 2009.
- <sup>215</sup> . Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD*. 2010 Feb;7(1):5-10
- <sup>216</sup> Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM: Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 47: 2554-2560. 10.1016/j.jacc.2006.04.039.
- <sup>217</sup> Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE: Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013, 187: 715-720. 10.1164/rccm.201208-1565OC.
- <sup>218</sup> Dobler CC, Wong KK, Marks GB: Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009, 9: 32-10.1186/1471-2466-9-32.
- <sup>219</sup> Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E: Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, 4: CD003
- <sup>220</sup> Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW: Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010, 170: 880-887.
- <sup>221</sup> hort PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ: Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011, 342: d2549-10.1136/bmj.d2549.
- <sup>222</sup> Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG: Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinol*. 2003, 14: 341-346.
- <sup>223</sup> Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Köhler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998;26(11): 1824–1828.
- <sup>224</sup> Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376–1384.
- <sup>225</sup> . Corazza LJ, Pastor BH : Cardiac arrhythmias in chronic cor pulmonale. *N Engl J Med* 1958 ; 259 : 862-5.
- <sup>226</sup> 2 Holford FD, Mithoefer JC : Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973 ; 108 : 879-85.



- 
- <sup>227</sup> . Kleiger RE, Senior RM : Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1974 ; 65 : 483-7.
- <sup>228</sup> . Montenegro HD, Chester EH, Jones PK : Cardiac arrhythmias during routine tests of pulmonary function in patients with chronic obstruction of airways. *Chest* 1978 ; 73 : 133-9.
- <sup>229</sup> . Patel AK, Skatrud JB, Thomsen JH : Cardiac arrhythmias due to oral aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1981 ; 80 : 661-5.
- <sup>230</sup> . Flick MR, Block AJ : Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979 ; 75 : 8-11.
- <sup>231</sup> . Eidelman DH, Sami MH, McGregor M, Cosio MG : Combination of theophylline and salbutamol for arrhythmias in severe COPD. *Chest* 1987 ; 91 : 808-12.
- <sup>232</sup> Schactman M, Greene J : Rhythm disturbances in the patient with pulmonary disease. *Crit Care Nurse* 1993 ; 13 : 40-6
- <sup>233</sup> Rogers RM, Spear JF, Moore EN, Horowitz LH, Sonne JE : Vulnerability of canine ventricle to fibrillation during hypoxia and respiratory acidosis. *Chest* 1973 ; 63 : 986-94
- <sup>234</sup> Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG : Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998 ; 114 : 411-5.
- <sup>235</sup> Conradson TB, Eklundh G, Olofsson B, Pahlm O, Persson G : Cardiac arrhythmias in patients with mild-to-moderate obstructive lung disease. Comparison of beta-agonist therapy alone and in combination with a xanthine derivative, enprofylline or theophylline. *Chest* 1985 ; 88 : 537-42
- <sup>236</sup> Astin TW : Irregularities of the cardiac rhythm in cor pulmonale. *Scand J Respir Dis* 1973 ; 54 : 16-22.
- <sup>237</sup> Flick MR, Block AJ : Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979 ; 75 : 8-11.
- <sup>238</sup> Flick MR, Block AJ : Continuous in-vivo monitoring of arterial oxygenation in chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1977 ; 86 : 725-30.
- <sup>239</sup> Decker MJ, Arnold JL, Haney D, Masny J, Strohl KP : Extended monitoring of oxygen saturation in chronic lung disease. *Chest* 1992 ; 102 : 1075-9.
- <sup>240</sup> L. D. Hudson, T. L. Kurt, T. L. Petty, and E. Genton, "Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction," *Chest*, vol. 63, no. 5, pp. 661–665, 1973.
- <sup>241</sup> G. Engström, P. Wollmer, B. Hedblad, S. Juul-Möller, S. Valind, and L. Janzon, "Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmö, Sweden," *Circulation*, vol. 103, no. 25, pp. 3086–3091, 2001.

- 
- <sup>242</sup> Murphy ML, Adamson J, Hutcheson F : Left ventricular hypertrophy in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Ann Intern Med* 1974 ; 81 : 307-13.
- <sup>243</sup> Thomas AJ : Coronary heart disease in the presence of pulmonary disease. *Br Heart J* 1958 ; 20 : 83-91
- <sup>244</sup> Karpick RJ, Pratt PC, Asmundsson T, Kilburn KH : Pathological findings in respiratory failure. Goblet cell metaplasia, alveolar damage, and myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1970 ; 72 : 189-97.
- <sup>245</sup> K. Marquis, F. Maltais, P. Poirier Les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'une BPCO *Revue des Maladies Respiratoires* Vol 25, N° 6 - juin 2008 pp. 663-673
- <sup>246</sup> Thurnheer R, Muntwyler J, Stammberger U, Bloch KE, Zollinger A, Weder W, Russi EW : Coronary artery disease in patients undergoing lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1997 ; 112 : 122-8.
- <sup>247</sup> Rutten FH, Vonken EJ, Cramer MJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2008;156(3):506–512.
- <sup>248</sup> Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8–11.
- <sup>249</sup> Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med*. 2008;102(9): 1243–1247.
- <sup>250</sup> Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW : Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005 ; 26 : 1887-94.
- <sup>251</sup> Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005;128:2640-6.
- <sup>252</sup> López García F, Santa-Olalla González M, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y enfermedad cerebrovascular. *Rev Clin Esp*. 2007;207 Supl 1:22-6.
- <sup>253</sup> Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18): 2276-315
- <sup>254</sup> L. Bertoletti\*, O. Sanchez\*\*, F. Couturaud\*, Bronchopneumopathie chronique obstructive et maladie veineuse thromboembolique Chronic obstructive pulmonary disease and venous la lettre du pneumologue, volume XIV n° 6 novembre –décembre 2011. Disponible sur <http://www.edimark.fr/> le 22.03.2017.

- 
- <sup>255</sup> A. Chaouat Le cœur pulmonaire chronique dans la BPCO Revue des Maladies Respiratoires Vol 26, N° 10 - décembre 2009 pp. 1184-1185.
- <sup>256</sup> Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Clin Invest 2014;44:93-102.
- <sup>257</sup> Patel ARC, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. Expert Rev Respir Med 2011;5:647-62.
- <sup>258</sup> Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax 2010;65:956-62.
- <sup>259</sup> Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005;128:2099-107.
- <sup>260</sup> Curkendall SM, De Luise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol 2006;16:63-70.
- <sup>261</sup> Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Heart J 2005;26:1887-94.
- <sup>262</sup> Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Coming together : The ATS /ERS consensus on clinical pulmonary function testing. Eur Respir J 2005;26:1-2.
- <sup>263</sup> Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C. : Lung volumes and forced ventilatory flows. Working Group on Standardization of Respiratory Functions Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society. Rev Mal Respir 1994;11 (suppl 3):5-40 ».
- <sup>264</sup> Vikram S Pathania, Les femmes et l'épidémie de tabagisme: inverser la tendance. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé 2011;89:162-162.
- <sup>265</sup> Ulla Møller Weinreich, Lars Pilegaard Thomsen, Barbara Bielaska. The effect of comorbidities on COPD assessment: a pilot study. International Journal of COPD 2015;10:429-438.
- <sup>266</sup> Yong Suk Jo, Sun Mi Choi, Jinwoo Lee, The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: A cross-sectional study using data from KNHANES 2010 et 2012. Respiratory Medicine (2015) 109, 96 – 104.
- <sup>267</sup> LM Fabbri KF. Rabe From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome ?. Lancet 2007
- <sup>268</sup> Hajiro T, Nishimura K. Comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health related quality of life of patients with COPD. Chest 1999, 116 : 1632 -7.



---

<sup>269</sup> Javier de Miguel-Díez,<sup>1</sup> Pilar Carrasco-Garrido,<sup>2</sup> Javier Rejas-Gutierrez The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings

<sup>270</sup> E. Marchand, G. Maury Evaluation du COPD Assessment Test (CAT) chez des patients BPCO en état stable, revue des maladies respiratoires (2012), 29, 391-397.

<sup>271</sup> Lawrence PJ, Kolsum U, Gupta V, Donaldson G, Singh R, Barker B, George L, Webb A, Brookes AJ, Brightling C, Wedzicha J, Singh D. Characteristics and longitudinal progression of chronic obstructive pulmonary disease in GOLD B patients. BMC Pulm Med. 2017 Feb 20;17(1):42.

<sup>272</sup> Jørgen Vestbo, Claus Vogelmeier, Mark Small, Victoria Higgins Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population Respiratory Medicine (2014) 108, 729-736

<sup>273</sup> Jørgen Vestbo<sup>1,2,3</sup>, Suzanne S. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) – why and what? The Clinical Respiratory Journal (2012).

<sup>274</sup> Recommandations et prise en charge de la BPCO en France : les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie ! Revue des Maladies Respiratoires Volume 27, numéro 1 pages 11-18 (2010)

<sup>275</sup> Casanova et al. New GOLD classification: longitudinal data on group assignment *Respiratory Research* 2014, 15:3, article disponible sur google.com le 04.04.2017.

<sup>276</sup> Yong Suk Jo, Sun Mi Choi, Jinwoo Lee, The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: A cross-sectional study using data from KNHANES 2010 et 2012. Respiratory Medicine (2015) 109, 96 – 104.

<sup>277</sup> N. Roche, R. Ajjour Données françaises dans l'enquête internationale Continuing to confront COPD (C2C) Revue des Maladies Respiratoires Sous presse. Epreuves corrigées par l'auteur. Disponible en ligne depuis le jeudi 14 juillet 2016.

<sup>278</sup> Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, et al. Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. Respir Res. 2014;15:13.

<sup>279</sup> E. Crisafulli, P. Gorgone, B. Vagaggini, M. Pagani, Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities European Respiratory Journal 2010 36: 1042-1048

<sup>280</sup> Vestbo J, Anderson W, Coxson H, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al., ECLIPSE investigators. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-Points (ECLIPSE). Eur Respir J 2008;31:869-73.

- 
- <sup>281</sup> . Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort.
- <sup>282</sup> Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA : Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 196-204
- <sup>283</sup> Wedzicha JA, Seemungal TA : COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007 ; 370 : 786-96.
- <sup>284</sup> Burge S, Wedzicha JA : COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003 ; 41 : 46s-53s.
- <sup>285</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD [updated 2007]
- <sup>286</sup> Kocks JWH, Uil SM, Kerstjens H, van der Molen T, *Facteurs prédictifs d'un nouvel épisode d'exacerbation chez les patients atteints de BPCO* *exercer* 2009;85(suppl):48S-9S.
- <sup>287</sup> Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009;103: 373
- <sup>288</sup> Kessler R., Faller M., Fourgaut G. et coll. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 158-64.
- <sup>289</sup> Sang-Do Lee a, Ming-Shyan Huang The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients *Respiratory Medicine* (2014) 108, 600 et 608