



ANNEE 2014 - N° 14 – ...

## **Caractérisations clinique et fonctionnelle de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) en milieu agricole**

**Résultats intermédiaires de l'étude BALISTIC\***

\* BPCO en milieu rural : dépistage, caractérisation et constitution d'une Cohorte

### **THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le **20 octobre 2014**

pour obtenir le Diplôme d'État de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

**Matthieu Veil-Picard**

Né le 21 mars 1985 à Neuilly-sur-Seine (France)

**La composition du jury est la suivante :**

<b>Président :</b>	- Monsieur <b>J.C. Dalphin</b>	Professeur
<b>Directeur de la thèse :</b>	- Monsieur <b>J.C. Dalphin</b>	Professeur
<b>Juges :</b>	- Madame <b>V. Westeel</b>	Professeur
	- Monsieur <b>B. Degano</b>	Professeur
	- Monsieur <b>J.C. Polio</b>	Docteur





ANNEE 2014 - N° 14 – ...

# **Caractérisations clinique et fonctionnelle de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) en milieu agricole**

**Résultats intermédiaires de l'étude BALISTIC\***

\* BPCO en milieu rural : dépistage, caractérisation et constitution d'une Cohorte

## **THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le **20 octobre 2014**

pour obtenir le Diplôme d'État de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

PAR

**Matthieu Veil-Picard**

Né le 21 mars 1985 à Neuilly-sur-Seine (France)

**La composition du jury est la suivante :**

<b>Président :</b>	- Monsieur <b>J.C. Dalphin</b>	Professeur
<b>Directeur de la thèse :</b>	- Monsieur <b>J.C. Dalphin</b>	Professeur
<b>Juges :</b>	- Madame <b>V. Westeel</b>	Professeur
	- Monsieur <b>B. Degano</b>	Professeur
	- Monsieur <b>J.C. Polio</b>	Docteur

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ  
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES & PHARMACEUTIQUES DE BESANÇON

---

<b>DIRECTEUR</b>	<b>Professeur Emmanuel SAMAIN</b>	
<b>ASSESSEURS MÉDECINE</b>	Professeur Bernard <b>PARRATTE</b> Professeur Benoît de <b>BILLY</b> Professeur Gilles <b>CAPELLIER</b> Professeur Thierry <b>MOULIN</b>	Directeur des études
<b>DOYEN PHARMACIE</b>	Professeur Marie-Christine <b>WORONOFF-LEMSI</b>	Directrice Adjointe
<b>ASSESSEUR PHARMACIE</b>	Professeur Laurence <b>NICOD</b>	Directrice des études
<b>CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS</b>	Mme Florence <b>PRETOT</b>	

---

## MÉDECINE

---

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	<b>ADOTEVI</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	<b>AUBER</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Didier	<b>AUBERT</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	<b>AUBIN</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Yvette	<b>BERNARD</b>	CARDIOLOGIE
Mme	Alessandra	<b>BIONDI</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Hugues	<b>BITTARD</b>	UROLOGIE
M.	Christophe	<b>BORG</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Jean-François	<b>BOSSET</b>	RADIOTHÉRAPIE
M.	Hatem	<b>BOULAHDOUR</b>	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M.	Jean-Luc	<b>BRESSON</b>	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Gilles	<b>CAPELLIER</b>	RÉANIMATION
M.	Jean-Marc	<b>CHALOPIN</b>	NÉPHROLOGIE
Mme	Catherine	<b>CHIROUZE</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Jean-Claude	<b>CHOBOUT</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M	Sidney	<b>CHOCRON</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Jean-Luc	<b>CHOPARD</b>	MÉDECINE LÉGALE ET DROIT DE LA SANTÉ
M.	Alain	<b>CZORNY</b>	NEUROCHIRURGIE
M.	Jean-Charles	<b>DALPHIN</b>	PNEUMOLOGIE
M.	Siamak	<b>DAVANI</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	<b>DE BILLY</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	<b>DECONINCK</b>	HÉMATOLOGIE
M.	Bruno	<b>DEGANO</b>	PHYSIOLOGIE
M	Eric	<b>DELABROUSSE</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Bernard	<b>DELBOSC</b>	OPHTALMOLOGIE
M.	Thibaut	<b>DESMETTRE</b>	MÉDECINE D'URGENCE



M.	Vincent	<b>DI MARTINO</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	<b>DUCLOUX</b>	NÉPHROLOGIE
M.	Gilles	<b>DUMOULIN</b>	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	<b>FELLMANN</b>	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M	Patrick	<b>GARBUIO</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	<b>HAFFEN</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	<b>HERBEIN</b>	VIROLOGIE
M.	Bruno	<b>HEYD</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	<b>HOCQUET</b>	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
M.	Philippe	<b>HUMBERT</b>	DERMATO- VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Bruno	<b>KASTLER</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M	François	<b>KLEINCLAUSS</b>	UROLOGIE
Mme	Nadine	<b>MAGY-BERTRAND</b>	MÉDECINE INTERNE
M.	Robert	<b>MAILLET</b>	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Georges	<b>MANTION</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Jacques	<b>MASSOL</b>	THÉRAPEUTIQUE
M.	Frédéric	<b>MAUNY</b>	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE ET TECHNOLOGIE DE COMMUNICATION
M.	Nicolas	<b>MENEVEAU</b>	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	<b>MEYER</b>	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
Mme	Laurence	<b>MILLON</b>	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Mme	Elisabeth	<b>MONNET</b>	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION
Mme	Christiane	<b>MOUGIN</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Thierry	<b>MOULIN</b>	NEUROLOGIE
Mlle	Sylvie	<b>NEZELOF</b>	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	<b>OBERT</b>	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Bernard	<b>PARRATTE</b>	ANATOMIE
M.	Julien	<b>PAUCHOT</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE
M.	Sébastien	<b>PILI-FOURY</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Xavier	<b>PIVOT</b>	CANCÉROLOGIE
M.	Patrick	<b>PLESIAT</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Rajeev	<b>RAMANAH</b>	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Jacques	<b>REGNARD</b>	PHYSIOLOGIE
M	Didier	<b>RIETHMULLER</b>	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	<b>RINCKENBACH</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	<b>ROUX</b>	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Maher	<b>SALEH</b>	OPHTALMOLOGIE
M	Emmanuel	<b>SAMAIN</b>	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	<b>SCHIELE</b>	CARDIOLOGIE
M.	Daniel	<b>SECHTER</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M	Laurent	<b>TATU</b>	ANATOMIE
M.	Laurent	<b>TAVERNIER</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	<b>THEVENOT</b>	HÉPATOLOGIE
M.	Gérard	<b>THIRIEZ</b>	PÉDIATRIE
M.	Pierre	<b>TIBERGHIE</b>	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	<b>TOUSSIROT</b>	THÉRAPEUTIQUE
M.	Yves	<b>TROPET</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHÉTIQUE

Mme Séverine	<b>VALMARY-DEGANO</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
M. Pierre	<b>VANDEL</b>	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M. Lionel	<b>VAN MALDERGEM</b>	GÉNÉTIQUE
M. Fabrice	<b>VUILLIER</b>	ANATOMIE
M. Daniel	<b>WENDLING</b>	RHUMATOLOGIE
Mme Virginie	<b>WESTEEL-KAULEK</b>	PNEUMOLOGIE

## PROFESSEURS EMÉRITES

M. Paul	<b>BIZOUARD</b>	PÉDOPSYCHIATRIE
M. Alain	<b>MENGET</b>	PÉDIATRIE
Mme Dominique	<b>VUITTON</b>	IMMUNOLOGIE

## MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme Clotilde	<b>AMiot</b>	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M. Sébastien	<b>AUBRY</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M. Jamal	<b>BAMOULID</b>	IMMUNOLOGIE
Mlle Anne-Pauline	<b>BELLANGER</b>	PARASITOLOGIE
Mme Sophie	<b>BOROT</b>	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme Malika	<b>BOUHADDI</b>	PHYSIOLOGIE
M. Alain	<b>COAQUETTE</b>	VIROLOGIE
Mme Cécile	<b>COURIVAUD</b>	NÉPHROLOGIE
M. Benoît	<b>CYPRIANI</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M. Pierre	<b>DECAVEL</b>	MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION
M. Alain	<b>DEVEVEY</b>	PSYCHOLOGIE
Mme Katy	<b>JEANNOT</b>	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M. Daniel	<b>LEPAGE</b>	ANATOMIE
Mme Elisabeth	<b>MEDEIROS</b>	NEUROLOGIE
M. Christian	<b>MOUSSARD</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M. Patrice	<b>MURET</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M. Fabien	<b>PELLETIER</b>	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M. Gaël	<b>PITON</b>	RÉANIMATION
M. Clément	<b>PRATI</b>	RHUMATOLOGIE
M. Jean-Luc	<b>PRETET</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
Mme Evelyne	<b>RACADOT</b>	HÉMATOLOGIE
M. Antoine	<b>THIERY-VUILLEMIN</b>	CANCÉROLOGIE
M. Jean-Pierre	<b>WOLF-BERTHELAY</b>	PHYSIOLOGIE

## ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M. Régis	<b>AUBRY</b>	Pr associé THÉRAPEUTIQUE
M. Rémi	<b>BARDET</b>	Pr associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M. François	<b>DUMEL</b>	Pr associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M. Pascal	<b>JORDAN</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M. José-Philippe	<b>MORENO</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M. Jean-Michel	<b>PERROT</b>	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

---

# PHARMACIE

---

## PROFESSEURS

M. Xavier	<b>BERTRAND</b>	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
M. Franck	<b>BONNETAIN</b>	BIostatISTIQUES
Mme Céline	<b>DEMOUGEOT</b>	PHARMACOLOGIE
Mme Francine	<b>GARNACHE-OTTOU</b>	HÉMATOLOGIE
Mme Corine	<b>GIRARD-THERNIER</b>	PHARMACOGNOSIE
M. Yves	<b>GUILLAUME</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
M. Samuel	<b>LIMAT</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M. Dominique	<b>MEILLET</b>	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme Laurence	<b>NICOD</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
Mme Lysiane	<b>RICHERT</b>	TOXICOLOGIE
M. Bernard	<b>REFOUVELET</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINÉRALE
M. Philippe	<b>SAAS</b>	IMMUNOLOGIE
Mme Estelle	<b>SEILLES</b>	IMMUNOLOGIE
Mme Marie-Christine	<b>WORONOFF-LEMSI</b>	PHARMACIE CLINIQUE

## PROFESSEURS EMÉRITES

M. Alain	<b>BERTHELOT</b>	PHYSIOLOGIE
Mme Françoise	<b>BÉVALOT</b>	PHARMACOGNOSIE
Mme Mariette	<b>MERCIER</b>	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES

## MAITRES DE CONFÉRENCES

Mlle Claire	<b>ANDRE</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
Mlle Aurélie	<b>BAGUET</b>	BIOCHIMIE
M. Arnaud	<b>BEDUNEAU</b>	GALÉNIQUE
M.. Laurent	<b>BERMONT</b>	BIOCHIMIE
M. Oleg	<b>BLAGOSKLONOV</b>	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme Oxana	<b>BLAGOSKLONOV</b>	GÉNÉTIQUE
M. Eric	<b>CAVALLI</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
Mme Sylvie	<b>DEVAUX</b>	PHYSIOLOGIE
M. Yann	<b>GODET</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. Lhassanne	<b>ISMAILI</b>	CHIMIE ORGANIQUE
Mme Isabelle	<b>LASCOMBE</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
Mme Katy	<b>MAGUIN GATÉ</b>	PHARMACOLOGIE
Mme Carole	<b>MIGUET ALFONSI</b>	TOXICOLOGIE
M. Johnny	<b>MORETTO</b>	PHYSIOLOGIE
M. Frédéric	<b>MUYARD</b>	PHARMACOGNOSIE
Mlle Virginie	<b>NERICH</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M. Yann	<b>PELLEQUER</b>	PHARMACIE GALÉNIQUE
M. Marc	<b>PUDLO</b>	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
Mme Nathalie	<b>RUDE</b>	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES

## PROFESSEUR AGRÉGÉ DU SECOND DEGRÉ, PROFESSEURS ASSOCIÉS A TEMPS PARTIEL

M. Patrice	<b>BLÉMONT</b>	DROIT (jusqu'au 30/09/14)
Mme Mylène	<b>COSTER</b>	ANGLAIS
Mme Florence	<b>VAN LANDUYT</b>	PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE (à compter du 1/10/14)

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

Monsieur le Professeur Jean Charles Dalphin

Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions d'avoir accepté d'assurer la direction de ce travail et de présider notre jury de thèse, nous en sommes très honoré.

Nous vous remercions très sincèrement pour votre disponibilité, votre aide et mesurons notre chance de pouvoir continuer d'évoluer à vos côtés et de profiter de la transmission de votre savoir.

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

Madame le Professeur Virginie Westeel

Professeur de Pneumologie

Nous mesurons la qualité de vos soins et apprécions votre disponibilité.

Nous sommes ravis de vous avoir parmi nos juges.

Nous vous remercions aujourd'hui pour cette solide formation.

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

Monsieur le Professeur Bruno Degano

Professeur de Physiologie

Nous avons pu, au cours de notre internat, bénéficier de votre savoir et de votre expérience en Pneumologie et en Physiologie.

Nous avons profité de votre expertise clinique et physiologique et essayerons d'appliquer ces acquis au cours de la suite de notre parcours.

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail.

## **A NOTRE JUGE**

Monsieur le Docteur Jean Charles Polio

Docteur en Médecine

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Apprendre à vos côtés est un plaisir.

Je vous remercie du temps précieux que vous m'accordez, c'est une grande fierté pour moi de vous compter parmi mes juges.



Nous remercions le Professeur Nicolas Roche, le Docteur Isabella Annesi-Maesano, le Docteur Stéphane Jouneau, le Docteur Pascal Andujar, le Docteur Jean-Jacques Laplante, le Docteur Thomas Gouyet, Nelly Gaudillere, Marc Laplante, la Mutualité Sociale Agricole et la Fédération des Maisons de Santé Comtoises et le laboratoire Novartis Pharma qui ont permis de mener à bien cette étude.



**A Julie,**

Merci pour ton soutien quotidien et permanent depuis déjà huit ans.

Merci d'avance pour nos prochaines aventures.

Tu es la plus belle chose qui pouvait m'arriver durant ces études.

J'ai adoré le duo que nous avons formé et j'ai hâte d'aimer le trio.

**A ma famille.**

**A ma maman,**

Le plus grand des merci pour une maman pleine de gaîté et d'optimisme.

Merci pour cette enfance que tu as rendu si facile.

Je t'aime.

**A mon papa,**

Maintenant tu as un fils avocat et un fils médecin.

**A François, mon beau-père,**

Je te considère comme un deuxième papa, merci de m'avoir fait découvrir autant de choses.

**A Raphi, ma petite sœur chérie,**

Merci d'avoir été un compagnon de jeu formidable durant toutes ces années. Cela me manque de n'avoir plus personne à embêter au quotidien. Je suis très fier de toi ma sœur.

**A ma famille Veil-Picard,**

**A Martin et Simon,**

Nos années d'écart ne nous empêchent pas d'avoir des divertissements et des goûts communs.  
Merci pour tout ce temps passé ensemble.

**A ma famille Zufrieden,**

**A Jacky, Emmanuelle, Lara et David,**

Merci pour votre soutien et tous ces bons moments passés ensemble.

**A Papi Claude,**

J'aurai aimé t'avoir à mes côtés plus longtemps. Aujourd'hui certes, mais surtout tous les autres jours de l'année. Je pense à toi. J'aimerais croire que cela puisse être réciproque et que nous nous retrouvions un jour. On a perdu le plus formidable des grands-pères.

**A Mamie Mireille, la Nonna et le Nonno,**

Merci pour votre gentillesse et votre affection. A tous ces moments que l'on a partagés.

**Et à Jason,**

Merci à toi, pour tous ces fils que tu n'as pas encore grignoté.

### A mes amis,

#### Du lycée :

**A Abdel** « Badoul », **Dylan** « Clan », **Sylvain** « Ribl », **Mathieu Alexandre** « Mat-Alex », **Adrien** « Gros », **Jonathan** « Jon », **Damien** « Magot », **Hadrien** « Gu » et **Clément** « Clemy », **ainsi que vos compagnes respectives** (c'est pour le caractère intemporel). Merci pour tous ces moments passés ensemble, et merci par avance pour tous les futurs (au réveillon prochain).

#### De PIFO :

**A Arielle, Seb et Eléonore**, merci les amis, j'espère qu'un jour, nos emplois vont se rapprocher, cela serait plus simple pour se voir tous les jours.

**A Vincent et Stéphanie**, merci « Doch » pour toutes ces sous-colles, il t'aura fallu de la patience pour nous supporter en nocturne. Rendez vous le 20 juin.

**A Aurélien et Anne**, merci « DD » pour ton insouciance et ta joie de vivre. Merci surtout d'être plus tête en l'air que moi.

**A Charlotte, David et Candice**,

Charlotte, tu as été une amie formidable depuis la P1.

**A Pierrot, Bak, Pichou**, c'est toujours un plaisir de vous revoir.

### A mes co-internes et amis bisontins,

**Fred**, on a découvert l'internat ensemble, on découvrira début novembre le palier du dessus. C'est un plaisir de partager cela avec toi, tu es bien évidemment un ami. N'oublie pas notre objectif du mois d'avril.

**Benjamin**, je suis désolé mais il faut bien un « meilleur d'entre nous », merci pour ces deux semestres passés ensemble. Je veux bien continuer mon internat si on refait un semestre ensemble.

**Sylver**, tu seras à tout jamais je pense mon co-interne préféré en pantacourt dans le service.

**Delphine**, merci pour ce premier semestre d'internat, ta maturité a beaucoup guidé notre petit trio.

**Mathilde, Pauline, Guillaume, Thibaud, Héloïse, JC, Julien, Réchana, Najib, Paul et Camille**, merci pour ce voyage en commun.

**A mes autres co-internes le temps d'un stage : Marie Laure, Camille, Audrey, Nathalie, Jean Christophe, Charlee, Marion, Nicolas, Mickaël, Floriane, Christelle, Eloi, Mathieu C, Mathieu G, Anne-Laure et ceux que j'oublie**, merci, travailler avec vous a été non seulement enrichissant mais également un plaisir. Tout le monde écrit cela, néanmoins je le pense sincèrement.

**A mes chefs,**

**Didier**, merci pour votre compagnonnage qui n'a pas son égal. L'apprentissage de tous mes premiers gestes techniques, je vous les dois. Merci également pour ce pouvoir extraordinaire que vous avez de nous persuader que l'on est bon, vous arrivez à m'en convaincre parfois.

**Julien**, merci pour ces quatre années, à Vesoul comme à Besançon. Merci pour ta patience, pour ton partage des jouets endoscopiques et pour tout le reste.

**Jean-François**, merci pour ces matinées du vendredi en endoscopie, votre gentillesse et votre pédagogie sont un plaisir.

**Bénédicte**, merci de m'avoir si bien encadré, surtout lors de mon premier semestre. Voir ces lapins chez toi, nous a malheureusement inspiré.

**Anne**, merci de m'avoir fait découvrir autant de pathologies interstitielles pulmonaires. Promis je ferai parti des personnes à l'heure l'an prochain au STAFF de MPRA.

**Dr Jacoulet**, merci pour votre transmission de savoir en pneumologie, et spécifiquement en oncologie thoracique et en pathologies du sommeil.

**Gilles**, merci de m'avoir appris la rigueur pendant 6 mois et pour ta disponibilité constante.

**A Dorine et Valérie**, merci vous avez toujours été géniales quelques soit la hiérarchie entre nous.

**Merci à l'équipe médicale de l'HEGP**, rencontrée lors de mon inter-CHU. Merci aux **Professeurs Israël-Biet, Meyer et Sanchez** pour votre transmission de savoir. Merci à mes deux CCA (**Sarah et Jean**) pour votre compagnonnage durant 6 mois. Jean, j'espère que l'on

commencera ensemble le tunning. **Delphine**, merci pour la formation, le passe droit pour aller à Foch et pour ta bonne humeur quotidienne.

**Aux secrétaires : Agnès, Carine et Marie-Jeanne,**

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre bonne humeur quotidienne.

Merci aux équipes (IDE, AS et ASH) des EFR et de Pneumologie (Endoscopie, HDJ, A et B) pour votre gentillesse et votre bonne humeur. Merci également pour tous vos conseils, surtout les premiers temps quand on est un peu déboussolé. Je ne me risque pas à commencer une liste de noms je vais en oublier c'est évident. Un grand Merci !

Un merci général pour votre accueil dans la région, ce qui a facilité mon intégration.

Et bien sûr, **à toutes les personnes des services où je suis passé à Besançon, Dole, Vesoul et Paris**, merci de m'avoir si bien accueilli et de m'avoir fait partager tant de belles choses.

## *SERMENT D'HIPPOCRATE*

*En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité, dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !*

## **Sommaire :**

<u>I.</u>	<u>Généralités</u> .....	1
<u>II.</u>	<u>Objectifs de l'étude BALISTIC et de cette analyse préliminaire</u> .....	19
<u>III.</u>	<u>Matériel et méthodes</u> .....	21
<u>IV.</u>	<u>Résultats</u> .....	29
<u>V.</u>	<u>Discussion</u> .....	50
<u>VI.</u>	<u>Conclusion</u> .....	57
<u>VII.</u>	<u>Bibliographie</u> .....	58
<u>VIII.</u>	<u>Annexes</u> .....	65



## Abréviations

ATS = *American Thoracic Society*

BA = BPCO agricole

BALISTIC = BPCO en milieu rural : description, caractérisation et constitution d'une Cohorte

BDI = *Baseline Dyspnea Index*

BN = BPCO non agricole

BODE = *body mass index, obstruction, dyspnea, exercise*

BPCO = broncho-pneumopathie chronique obstructive

CAT = *COPD Assessment Test*

CI = capacité inspiratoire

CVF = capacité vitale forcée

CVL = capacité vitale lente

EFX = épreuve d'effort

ERS = *European Respiratory Society*

FEMASAC = Fédération des Maisons de Santé Comtoises

FeNO<sub>50</sub> = fraction exhalée de NO à un débit de 50 ml/s

GOLD = *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HAD = *Hospital Anxiety and Depression scale*

IC<sub>95%</sub> = intervalle de confiance à 95%

LIN = limite inférieure de la normale

mMRC = *Modified Medical Research Council*

MSA = Mutualité Sociale Agricole

PA = paquets-année

PCO<sub>2</sub> = pression partielle capillaire artérialisée en dioxyde de carbone

PO<sub>2</sub> = pression partielle capillaire artérialisée en oxygène

VEMS = volume expiré maximal en une seconde

SpO<sub>2</sub> = mesure transcutanée de la saturation en oxygène

TM6 = test de marche de 6 minutes

V'CO<sub>2</sub> = débit de dioxyde de carbone rejeté en L.min<sup>-1</sup>

VE = ventilation minute en  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$

$\dot{V}\text{O}_2$  = débit d'oxygène consommé en  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$

$\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$  = consommation d'oxygène maximale en  $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$

VT = volume courant

TA = Témoins agricoles

TN = Témoins non agricoles

## **I. Généralités :**

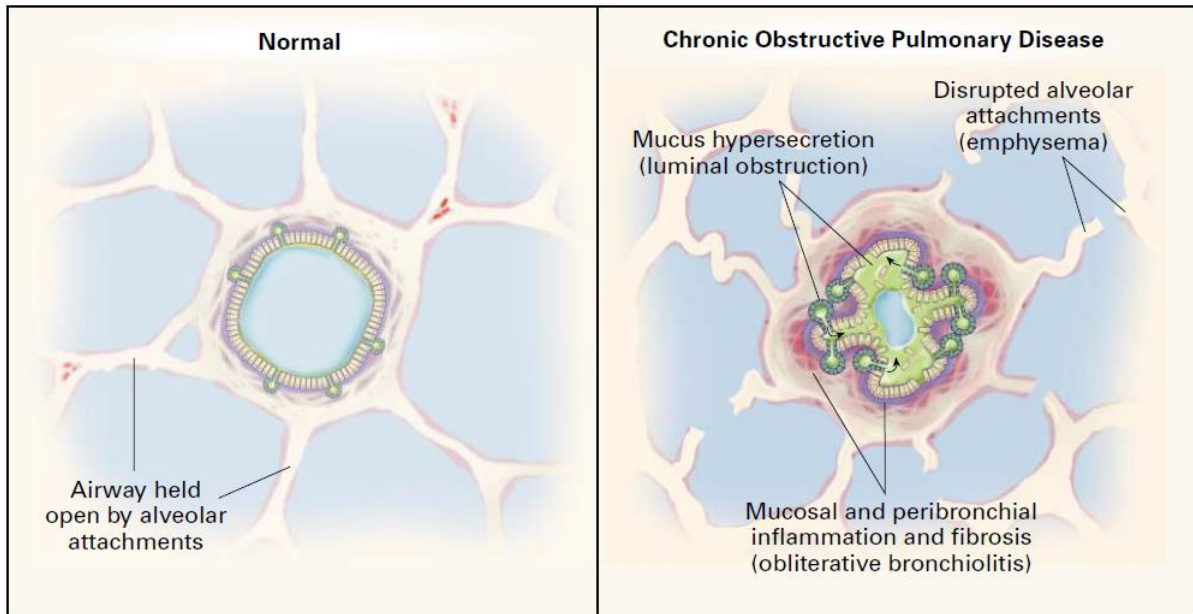
### **1. Problématique**

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une pathologie fréquente, grave, coûteuse, pour laquelle un traitement et des mesures de prévention sont envisageables. Sa prévalence à l'échelle mondiale est estimée à 10% tous stades confondus, dans une population d'adultes âgés d'au moins 40 ans [1]. Son coût, son retentissement fonctionnel avec une altération de la qualité de vie des patients, et son importante morbi-mortalité aboutissent au fait que la BPCO est un enjeu majeur de Santé Publique [2-4]. La mortalité de la BPCO en 2001 était estimée à 2.7 millions de personnes par an [2]. La part des décès attribuable à la BPCO est de 4.9% dans les pays en développement et de 3.8% dans les pays développés [2]. Le diagnostic se fait souvent de manière trop tardive. En effet, la dyspnée, principal signal d'alarme, apparaît généralement à un stade évolué de la maladie, et la symptomatologie à type de bronchite chronique est souvent minimisée par le patient et son médecin traitant. L'éviction du tabac et des aéro-contaminants professionnels, ainsi que les autres mesures thérapeutiques n'apparaissent trop souvent que chez des malades sévères. Il serait intéressant d'essayer de potentialiser le dépistage en fonction des facteurs de risque et de sensibiliser les médecins traitants à l'intérêt d'une prise en charge précoce de la pathologie, afin de permettre notamment la mise en place de moyens de préventions primaires ou secondaires.

### **2. Définition**

Cette pathologie se définit par une obstruction progressive des voies aériennes, permanente ou partiellement réversible après l'inhalation de bronchodilatateurs. La limitation des débits est la conséquence d'une part de l'augmentation des résistances bronchiques en distalité et d'autre part de l'augmentation de la compliance pulmonaire. Ce phénomène est engendré par la diminution de la force de rétraction élastique, secondaire à la destruction parenchymateuse, présente en cas d'emphysème [5]. En découle une augmentation de la constante de temps expiratoire qui est le produit de la compliance par la résistance pulmonaire. Cette augmentation peut être à l'origine d'une dyspnée d'effort puis de repos, expliquée par l'apparition d'une distension dynamique. Le tabagisme augmente la production de mucus et en diminue sa clairance, par une altération de la barrière épithéliale bronchique et par des

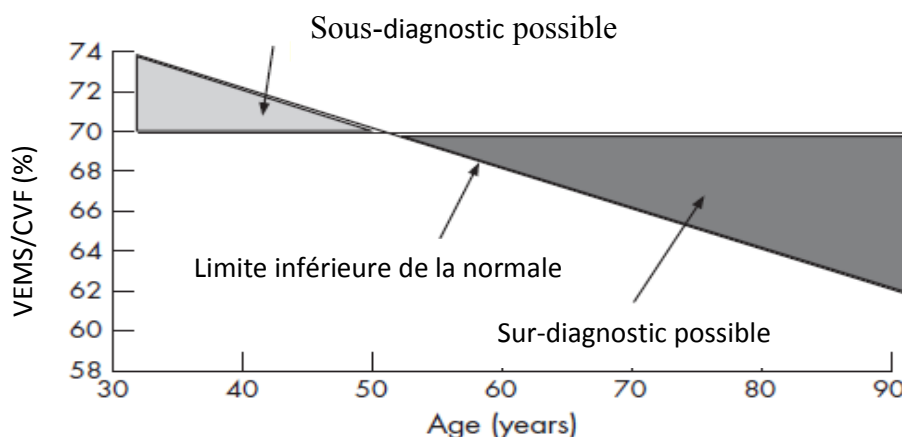
infiltrats de cellules de l'immunité innée ou acquise [6] (*figure 1*). Schématiquement, l'inflammation et l'immunité innée sont présentes dès le premier stade de la classification du *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), puis apparaît le remodelage de la paroi bronchique à partir du stade II, et vient la réponse immune acquise au stade III [6].



**Figure 1.** Principaux remaniements expliquant l'obstruction bronchique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [7].

L'obstruction bronchique est considérée comme significative si le rapport volume expiratoire maximal lors de la première seconde sur la capacité vitale forcée (VEMS/CVF) est inférieur à 70%. Cette définition est retenue par le GOLD depuis 2001. Ce rapport est différent du coefficient de Tiffeneau, obtenu par le rapport VEMS sur la capacité vitale lente (CVL). Cependant, ce seuil fixe ne tient pas compte de l'évolution physiologique due à l'âge, et surestime donc la prévalence de la BPCO chez les patients âgés. La droite représentant la valeur limite inférieure de la normale du rapport VEMS/CVF en fonction de l'âge croise le seuil de 70% à des âges différents en fonction du sexe et de l'ethnie. Cet âge est respectivement de 52 ans, 41 ans, 54 ans et 48 ans pour une femme caucasienne, un homme caucasien, une femme africaine et un homme africain [8] (*figure 2*).

De ce fait, une nouvelle définition tend à remplacer cette notion de seuil fixe à 70%. Le diagnostic serait retenu en fonction de la limite inférieure de la normale (LIN), valeurs inférieures au 5<sup>ème</sup> percentile. Elle est recommandée par l'*European Respiratory Society* (ERS) et l'*American Thoracic Society* (ATS) [9]. Par exemple, un individu de 75 ans est considéré comme obstructif si le rapport VEMS/CVF est inférieur à 65%. Le seuil de 70% créerait donc un sur-diagnostic chez les patients âgés. Cet excès de diagnostic atteint 50% des patients âgés de 80 ans et plus n'ayant jamais fumé dans la cohorte de Hardie et al. [10]. A *contrario* un sous-diagnostic peut exister chez les sujets jeunes. Une étude rétrospective de Mannino et al. s'intéressant à 5 201 patients âgés de plus de 65 ans et suivis pendant 11 ans a étudié le bien-fondé de ces différents seuils. Les deux critères de jugement principaux étaient l'étiologie du décès et la présence d'une hospitalisation pour exacerbation de BPCO [8]. Appartenir au groupe de BPCO classé en fonction de la LIN majorait le risque de mortalité ou d'hospitalisations liées à la maladie respiratoire, par rapport aux patients classés selon le seuil fixe. Néanmoins, le groupe de BPCO établi selon le seuil fixe de 70% était exposé à un sur-risque de mortalité et d'hospitalisations en lien avec cette pathologie, par rapport aux sujets témoins.



**Figure 2.** Variation de la LIN du rapport VEMS/CVF en fonction de l'âge comparée au seuil fixe de 0.70 [8].

La réversibilité de l'obstruction bronchique a également de multiples définitions. La plus fréquemment retenue est celle de l'ATS de 1995, qui exige une majoration du VEMS par

rapport à sa valeur de base après bronchodilatation de 12% et de 200ml. Quatre stades de gravité existent dans la BPCO, définis par les critères du GOLD en fonction du VEMS [11] :

- $VEMS \geq 80\%$  de la valeur théorique => stade I
- $50\% \leq VEMS < 80\%$  de la valeur théorique => stade II
- $30\% \leq VEMS < 50\%$  de la valeur théorique => stade III
- $VEMS < 30\%$  de la valeur théorique ou  $VEMS < 50\%$  de la valeur théorique associé à une insuffisance respiratoire chronique sévère => stade IV

Une étude de cohorte comprenant 20 627 sujets a permis d'établir des équations de référence. Parmi ces sujets, 7 429 personnes asymptomatiques et exemptes de tout tabagisme ont réalisé deux manœuvres interprétables, permettant d'estimer des valeurs de référence pour des sujets âgés de huit ans et plus [12]. Les valeurs ainsi prédites prennent en compte l'âge, le sexe, la taille et l'origine ethnique des individus [13].

Cette pathologie obstructive s'associe souvent à une symptomatologie clinique, composée d'une bronchite chronique et d'une dyspnée plus ou moins invalidante, ainsi qu'à une destruction parenchymateuse aboutissant à l'emphysème. Le diagnostic de bronchite chronique est établi s'il existe des expectorations et une toux chronique au moins trois mois par an pendant deux années consécutives [11]. L'emphysème correspond à une distension en amont des bronchioles terminales, secondaire à une destruction des parois alvéolaires. Ce phénomène est responsable d'anomalies au niveau des échanges gazeux et majore par conséquent la dyspnée.

La BPCO est donc l'association à divers degrés de deux mécanismes limitant les débits aériens :

- L'emphysème en altérant le parenchyme pulmonaire diminue la force de rétraction élastique bronchique par destruction des zones de soutien bronchiolo-alvéolaire.
- La bronchiolite obstructive au niveau des petites voies aériennes.

### **3. Morbi-mortalité de la BPCO**

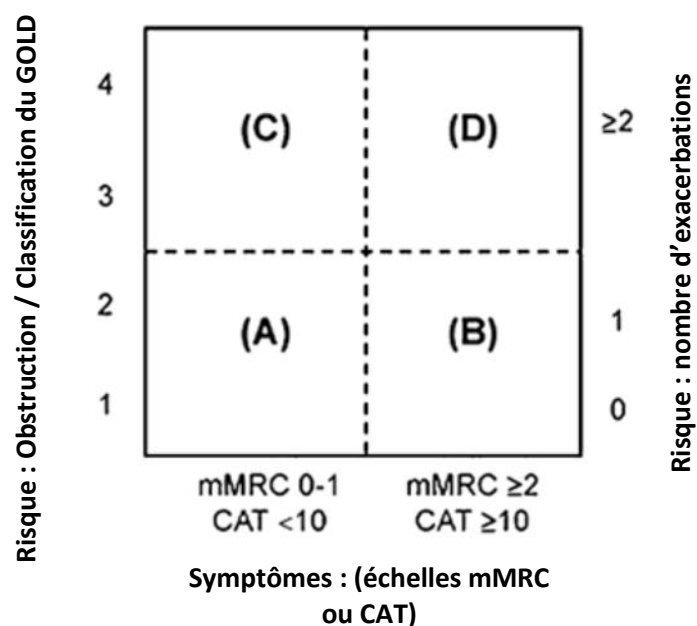
L'évolution de cette pathologie tend vers l'insuffisance respiratoire chronique obstructive marquée d'abord par une hypoxémie puis par une hypercapnie. Cette cinétique est émaillée au préalable d'exacerbations de la maladie. Ces épisodes sont brutaux et correspondent à une majoration de la dyspnée et/ou des expectorations et/ou de la toux. La variation de ces

symptômes doit être supérieure aux variations quotidiennes habituelles. Les exacerbations peuvent entraîner une modification de la thérapeutique [14]. Il existe une échelle de sévérité afin de classer ces événements bien différents en terme de coût, de pronostic et de mortalité [15]. A un stade un peu plus avancé, des épisodes de décompensations respiratoires apparaissent, durant lesquels les mécanismes de compensation sont dépassés, conduisant à la rupture de l'équilibre physiologique.

La classification de sévérité des exacerbations se compose de cinq stades [15] :

- Léger : l'exacerbation est traitée par antibiothérapie sans l'usage d'une corticothérapie systémique. L'absence d'insuffisance respiratoire est supposée en l'absence de gazométrie artérielle.
- Modéré : l'exacerbation est traitée par une corticothérapie systémique associée ou non à une antibiothérapie. L'absence d'insuffisance respiratoire est supposée en l'absence de gazométrie artérielle.
- Sévère : il existe une insuffisance respiratoire de type 1, avec hypoxémie mais sans hypercapnie ou acidose respiratoire. La  $PaO_2$  et la  $PaCO_2$  sont respectivement inférieures à 60 mmHg et 45 mmHg.
- Très sévère : il existe une insuffisance respiratoire de type 2 compensée, avec une hypoxémie et une hypercapnie sans acidose respiratoire. La  $PaO_2$  et la  $PaCO_2$  sont respectivement inférieure à 60 mmHg et supérieure à 45 mmHg, mais le pH est supérieur à 7,35.
- Possiblement létale : il existe une insuffisance respiratoire de type 2 non-compensée, avec une hypoxémie, une hypercapnie et une acidose respiratoire. La  $PaO_2$  est inférieure à 60 mmHg, la  $PaCO_2$  et le pH sont respectivement supérieure à 45 mmHg et inférieur à 7,35.

Ces exacerbations impliquent un coût financier important et une altération de la qualité de vie par limitation fonctionnelle. La classification du GOLD de la BPCO a évolué en partie en ce sens en 2011. L'actualisation en 2013 prend en compte à la fois le degré d'obstruction, le stade de la dyspnée et le nombre d'exacerbations annuelles des patients, les stades allant de A à D (*figure 3*).



**Figure 3.** Classification de la BPCO en quatre stades selon la plainte fonctionnelle, le nombre d'exacerbations et le degré d'obstruction bronchique [16].

Le retentissement de cette pathologie est essentiellement fonctionnel, mais a également une répercussion psychologique non négligeable. La BPCO est associée à de nombreuses comorbidités qui sont à considérer dans la prise en charge.

Des scores composites d'évaluation existent afin de prendre en compte l'atteinte fonctionnelle mais également une atteinte plus globale des patients. Le plus utilisé est l'index de BODE (body mass index, obstruction, dyspnea, exercise), basé sur le degré d'obstruction via le VEMS, la distance de marche parcourue lors du test de marche de 6 minutes (TM6), la dyspnée évaluée selon l'échelle modifiée du *Medical Research Council* (mMRC) et l'indice de masse corporelle (*tableau I*). Ce score est un bon score pronostique, permettant de prédire la survie à 52 mois, en fonction du stade du patient [17].



**Tableau I. Index de BODE : score et stadification**

Index de BODE						
Score	0	1	2	3	Total index	Stade
<b>Variable</b>					0-2	1
<b>IMC</b>	> 21	≤ 21			3-4	2
<b>VEMS (% théorique)</b>	≥ 65%	50-64%	36-49%	≤ 35%	5-6	3
<b>Dyspnée (mMRC)</b>	0-1	2	3	4	7-10	4
<b>TM6 (m)</b>	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149		

L'échelle de dyspnée mMRC est définie de la manière suivante :

- Stade 0 : patient essoufflé seulement pour des efforts intenses
- Stade 1 : patient essoufflé en hâtant le pas ou en montant une légère côte
- Stade 2 : marche sur terrain plat plus lentement que les sujets du même âge ou doit s'arrêter en marchant à son rythme sur terrain plat
- Stade 3 : doit s'arrêter après 100 m ou quelques minutes de marche
- Stade 4 : trop essoufflé pour sortir de la maison

Cette pathologie chronique s'associe à de nombreuses comorbidités [18] :

- respiratoires (asthme, allergie, infections broncho-pulmonaires, embolie pulmonaire, cœur pulmonaire chronique, rhinite)
- cardio-vasculaires (coronaropathie, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque gauche, tachyarythmie)
- tumorales (cancer broncho-pulmonaire)
- endocriniennes (obésité, diabète, dyslipidémie, dénutrition)
- gastro-entérologiques (ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien)
- ostéo-articulaires (fractures, ostéoporose)
- psychiatriques (dépression, anxiété)

Les patients atteints d'une pathologie cardio-vasculaire ont à chaque diminution de 10% du VEMS une majoration respective de 20% et 28% des épisodes coronariens et de la mortalité cardio-vasculaire [19]. L'inflammation systémique, le stress oxydatif et l'hypoxie tissulaire semblent expliquer le lien entre la BPCO et les pathologies cardio-vasculaires [20]. Une étude

portant sur 2497 sujets atteints d'une pathologie respiratoire chronique retrouvait une association avec une des comorbidités sus-jacentes dans 69.4% des cas [21].

## 4. Epidémiologie

### a. Etiologies

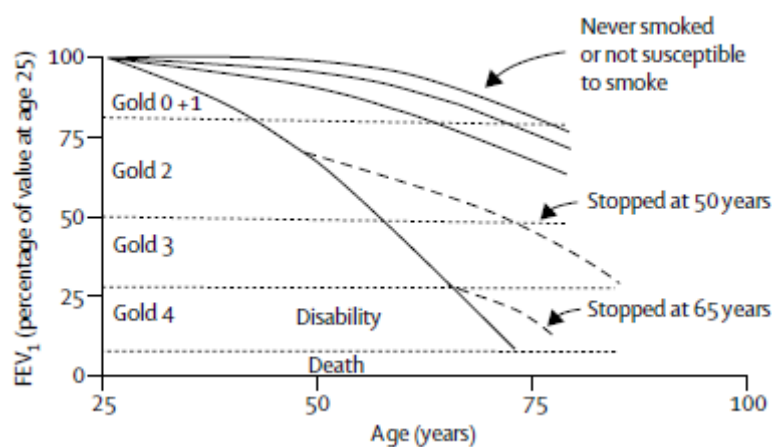
La BPCO est la résultante de l'agression répétée et prolongée sur un terrain prédisposé d'aéro-contaminants. L'exposition chronique des voies aériennes à des substances inflammatoires entraîne une obstruction séquellaire par divers mécanismes. Plusieurs facteurs de risque existent, le tabagisme étant l'étiologie la plus fréquente. Cette étiologie est retenue chez 80% des malades dans les pays développés. L'exposition professionnelle répétée à des aéro-contaminants est la deuxième étiologie possible par ordre de fréquence décroissante dans les pays développés. Cette exposition chronique à des particules ou des gaz nocifs engendrerait une inflammation chronique bronchique. Elle serait à l'origine d'une augmentation des taux de neutrophiles, de lymphocytes B, de lymphocytes T CD8 et de macrophages, principalement dans les voies aériennes distales de moins de 2 mm de diamètre [5]. Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont alors surreprésentés dans le LBA et les expectorations [7]. Le degré d'obstruction reflété par le VEMS est corrélé à l'épaississement de la paroi bronchique [22].

Les facteurs de risque reconnus sont :

- **Le tabagisme** : la part imputable au tabagisme dans la prévalence de la BPCO serait de 80 à 90% dans les pays développés. A contrario seulement 10 à 20% des patients tabagiques développeraient une BPCO [23]. La fumée engendrerait une inflammation bronchique, responsable de modifications histologiques, avec notamment la présence d'infiltrats lymphocytaires, de fibrose péri-bronchique et d'une hypertrophie musculaire lisse [24], ainsi qu'une augmentation du tonus musculaire lisse bronchique. Ces mécanismes sont à l'origine d'une diminution du calibre bronchique au même titre que la majoration des sécrétions bronchiques et expliquent le phénomène obstructif. Le remodelage au niveau de la paroi bronchique se fait également par une augmentation des cellules muco-sécrétantes, une hypertrophie des glandes de la sous-muqueuse et une hypotrophie des glandes séreuses [24]. Ces dernières sont habituellement à l'origine de la sécrétion de lactoferrines, de lysozymes et

d'immunoglobulines, expliquant peut-être la majoration des infections broncho-pulmonaires. Les macrophages activés par l'agression inflammatoire provoquée par la fumée entraînent une libération de protéases élastolytiques à l'instar de la cathepsine, des métalloprotéinases et de l'élastase neutrophilaire [25]. L'élastase et les métalloprotéinases peuvent également être libérées par les neutrophiles qui sont plus nombreux chez les patients tabagiques. L'activité de l'élastase semble corrélée avec les lésions emphysémateuses [26]. L'agression bronchique du tabac vient perturber deux équilibres ; celui du stress oxydant et celui des protéases/anti-protéases. L'inflammation bronchique peut être évaluée par l'éosinophilie bronchique, lors d'une expectoration induite ou lors d'une fibroscopie bronchique avec lavage bronchiolo-alvéolaire [27]. En cas d'inflammation, il existe une hyperéosinophilie bronchique, elle-même liée à une augmentation de la concentration d'oxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO) [28].

Le déclin physiologique du VEMS après l'arrêt du tabagisme dans une cohorte de sujets âgés de 35 à 60 ans était de 30 ml/an chez l'homme et de 21 ml/an chez la femme. Cette altération passe à 66 ml/an pour les hommes et 54 ml/an pour les femmes en cas de poursuite du tabagisme (*figure 4*) [29]. Le tabagisme est un facteur de risque dose-dépendant pour l'apparition d'une BPCO, il existe une majoration de 30% du risque chez les hommes par tranche de 10 paquets-année (PA) supplémentaires [30]. Le tabagisme passif peut également engendrer une BPCO, par l'inhalation de gaz et de particules [31-33]. Ces connaissances issues de la BPCO post tabagique sont-elles toutes applicables à la BPCO agricole ?



**Figure 4.** Déclin du VEMS en fonction du statut tabagique et de l'âge de sevrage des patients [5].

- **Héréditaires** : la fonction respiratoire d'un individu semble corrélée en partie, en dehors de tout tabagisme, à celle de ses parents. Cette corrélation est à son paroxysme chez les patients appartenant aux 20% les plus graves. En génétique, le déficit homozygote du gène codant pour l'alpha-1-antitrypsine est à l'origine d'emphysèmes panlobulaires, il représenterait cependant moins de 3% des cas d'emphysème [34]. D'autres gènes semblent fortement imputables dans le développement d'une BPCO : GSTP1, EPHX1 et MMP-12 [35]. Il existe également des différences entre les ethnies en terme de sensibilité au tabac. Une cohorte américaine de 6 346 hommes âgés de 45 à 68 ans, réalisée à Hawaï, a trouvé une différence de prévalence importante de la BPCO entre les sujets caucasiens et ceux d'origine japonaise, respectivement de 16.7% contre 7.9%, chez les sujets fumant plus de 20 cigarettes par jour [36]. Plusieurs études ont également objectivé une susceptibilité au tabac plus grande chez les femmes.
  
- **Environnementaux** :
  - **Professionnels** : la proportion de la BPCO imputable à l'exposition professionnelle a été estimée à 15%, lors d'une étude américaine rétrospective en population générale [37]. Les trois grands pourvoyeurs de BPCO professionnelles sont [38] :
    - L'exposition agricole par des particules organiques comme les poussières végétales et des particules bactériennes ou fongiques
    - L'exposition industrielle (mines, sidérurgie, bois, bâtiment, caoutchouc, plastique)
    - La production textile par les poussières textiles végétales

L'estimation de la prévalence de cette exposition professionnelle est difficile, car les professions les plus exposées ont souvent des facteurs de risque confondants à l'instar du tabagisme. Cette hypothèse entre l'exposition professionnelle et une symptomatologie à type de bronchite chronique a été décrite par Thackrah dans « *The Effects of Arts, Trades and Professions and of Civic States and Habits of Living on Health and Longevity* » en 1832. Ce lien entre l'exposition professionnelle et l'obstruction bronchique a été de nouveau évoqué par Morgan et al. en 1978 qui parlaient de « bronchite industrielle » [39]. Son atteinte obstructive semblait plutôt

proximale et n'entraînait pas d'emphysème *a contrario* du tabagisme [39]. D'autres études ont abouti aux mêmes conclusions, retrouvant une imputabilité professionnelle probable chez les travailleurs du bois, en termes d'altération de la fonction respiratoire et de la symptomatologie respiratoire [40,41]. L'exposition simultanée au tabac semblait avoir un effet synergique sur l'altération de la fonction respiratoire. Il existe non seulement un lien de causalité entre cette exposition professionnelle et l'altération de la fonction respiratoire, mais également un effet dose [42]. D'autres secteurs d'activités professionnelles semblent touchés, à l'image des travailleurs agricoles, des céréaliers au contact des silos [43,44], des éleveurs de porcs et des producteurs laitiers [45-47].

Les principaux vecteurs de la BPCO professionnelle sont [47]:

- La silice
- Les poussières de charbon
- Les poussières de coton
- Les poussières de céréales
- Les endotoxines bactériennes

La première étude de prévalence en 1996 concernant les producteurs laitiers retrouvait 10% de bronchite chronique parmi les agriculteurs. Cette prévalence était abaissée à 6% si l'on ne prenait en compte que les sujets non-fumeurs. L'altitude et l'âge augmentaient la prévalence des symptômes chez les hommes [48].

Une étude précédente portant sur un échantillon issu d'une population de producteurs laitiers doubiens, population semblable à la nôtre incluant 265 producteurs laitiers et 149 témoins a retrouvé une prévalence de 5.6% de la bronchite chronique parmi les producteurs laitiers non tabagiques. Il existait une différence significative en comparaison du groupe témoin (non-fumeurs et non producteurs laitiers) avec un odds-ratio à 11.8 ( $IC_{95\%} = [1.4-97.1]$ ) après ajustement sur l'âge, le sexe et le tabagisme [49]. La comparaison des deux groupes retrouvait également des différences significatives en termes de sibilants qu'ils soient fréquents ou au cours de l'année, ainsi qu'en termes d'expectorations ou de toux matinales [49]. L'exploration fonctionnelle respiratoire de repos mettait également en évidence un rapport VEMS/CV significativement moindre et rarement amélioré après bronchodilatation

dans le groupe exposé agricole [49]. L'exposition simultanée au tabac avait un effet synergique concernant la présence d'une toux chronique [49].

Une troisième étude dans une population similaire de producteurs laitiers a retrouvé une prévalence de bronchites chroniques attribuables à l'exposition professionnelle de 14.8% [50]. L'excès de symptomatologie à type de bronchite chronique chez les producteurs laitiers est reconnu. L'aggravation de la fonction respiratoire chez des personnes exposées dans le domaine agricole a également été mise en évidence, avec une estimation de la BPCO agricole d'environ 13% [51,52]. Une étude incluant 4 735 fermiers norvégiens retrouvait une prévalence plus importante de la BPCO agricole chez les sujets atopiques [51]. Plus spécifiquement, l'altération de la fonction respiratoire a également été observée chez des producteurs laitiers [53,54]. La différence avec les sujets sains était d'autant plus grande que les patients avaient plus de 40 ans et n'étaient pas tabagiques [54]. L'hématose semblait également être altérée chez les producteurs laitiers par rapport aux témoins sains avec une diminution modérée mais significative de la mesure transcutanée de la saturation en oxygène ( $SpO_2$ ) [53]. Le type d'exploitation semblait également jouer un rôle dans le déclin de la fonction respiratoire. Les exploitants au sein de fermes traditionnelles avaient une altération plus rapide de la fonction respiratoire [55]. Une explication possible serait la diminution des micro-organismes et des particules organiques avec l'évolution des établissements agricoles, à l'instar de la ventilation et du séchage des fourrages en grange [56].

- **Infections** : les infections répétées durant l'enfance mais également à l'âge adulte peuvent contribuer à l'altération de la fonction respiratoire [57,58]. Les infections virales pourraient avoir un effet synergique et potentiellement durable sur la réponse de l'immunité innée cellulaire, si l'on retient une participation immunitaire à la destruction alvéolaire à l'origine de l'emphysème [6].
- **Affections pulmonaires** : l'asthme chronique par hyperréactivité bronchique peut engendrer un remodelage bronchique (épaississement de la paroi bronchique, hyperplasie glandulaire, majoration du muscle lisse bronchique, et fibrose) [59], un antécédent de tuberculose pulmonaire par fibrose et inflammation chronique due à une réponse immune aux mycobactéries [60].

Les sujets présentant un asthme sévère ont une augmentation du taux de neutrophiles, de l'IL-8, des protéases, du stress oxydatif et une diminution de la réponse à la corticothérapie, soit de nombreuses similitudes avec la BPCO. Les sujets asthmatiques ont un déclin du VEMS plus prononcé que les sujets sains, 38 ml par an versus 22 ml par an [61].

- **Pollution atmosphérique** : dans certaines régions très polluées, il existe une altération du VEMS en dehors de l'exposition au tabagisme [62]. La pollution serait également un facteur déstabilisant de la maladie, avec plus d'exacerbations et une mortalité plus importante chez les patients BPCO au moment des pics de pollution [63]. Cette hypothèse est relevée depuis le « *London smog episode of 1952* » qui a engendré selon les estimations environ 12 000 décès [64]. L'existence d'un lien entre BPCO et pollution est biologiquement plausible [65].
- **Pollution intérieure** : combustion de biomasse pour le chauffage et la cuisson, essentiellement dans les pays en développement et dans la population féminine [60]. Trois milliards de personnes sont exposées dans le monde à la combustion de biomasse, contre seulement un milliard au tabagisme actif [60]. Le charbon, le bois, les matières végétales et le fumier sont les principaux composants de la biomasse [60]. Cette exposition serait à l'origine de plus de 50% des décès secondaires à une BPCO dans les pays en développement. La combustion de ces matériaux conduit à la production d'une fumée constituée de monoxyde de carbone, de dioxyde d'azote, de dioxyde de soufre, de formaldéhyde et de matières organiques polycycliques.
- **Statut socio-économique** : parfois cité comme facteur de risque de BPCO, cette association est néanmoins difficile à affirmer. Cette impression est probablement le fruit d'un des nombreux facteurs confondants possibles (tabagisme, profession, pollution atmosphérique, pollution intérieure et dénutrition) [66]. Le petit poids de naissance par malnutrition durant la vie fœtale pourrait également être un facteur confondant. Les poumons hypotrophiques ainsi formés, engendreraient un déclin du VEMS à partir d'un pic plus faible [7].

### **b. Prévalence**

Selon les études, la prévalence de la BPCO est d'environ 10%. Une étude de prévalence internationale incluant 9 425 sujets a retrouvé une fréquence de 10.1% de BPCO de stade II ou plus de la classification du GOLD au sein d'une population âgée d'au moins 40 ans [67]. Le sex-ratio est d'environ 2 hommes pour 1 femme.

### **c. Coût**

Un patient atteint d'une BPCO coûte en moyenne en France 4 366 euros par an toutes dépenses confondues [68]. Le coût des soins augmente bien évidemment avec le stade de la BPCO. Ainsi aux Etats-Unis, un patient atteint [68]:

- D'une BPCO de stade I coûte 1 681 \$ par an
- D'une BPCO de stade II coûte 5 037 \$ par an
- D'une BPCO de stade III coûte 10 812 \$ par an

### **d. Mortalité**

La BPCO représentait en 2001, la cinquième cause de mortalité dans les pays développés [2]. D'après des extrapolations, elle deviendrait en 2030 la quatrième cause de mortalité, avec 7.8% des causes mondiales de décès [69]. Dans les 25 pays membres de l'Union européenne, la BPCO était la 3<sup>ème</sup> étiologie de mortalité avec 8% des causes de décès en 2006. Cette augmentation de la prévalence de la BPCO en terme de mortalité pourrait être la résultante d'une augmentation de la consommation tabagique et de la pollution dans les pays en développement, avec simultanément une diminution des décès par pathologies cardiovasculaires dans les pays développés et par infections dans les pays en développement [7].

### **e. Traitement**

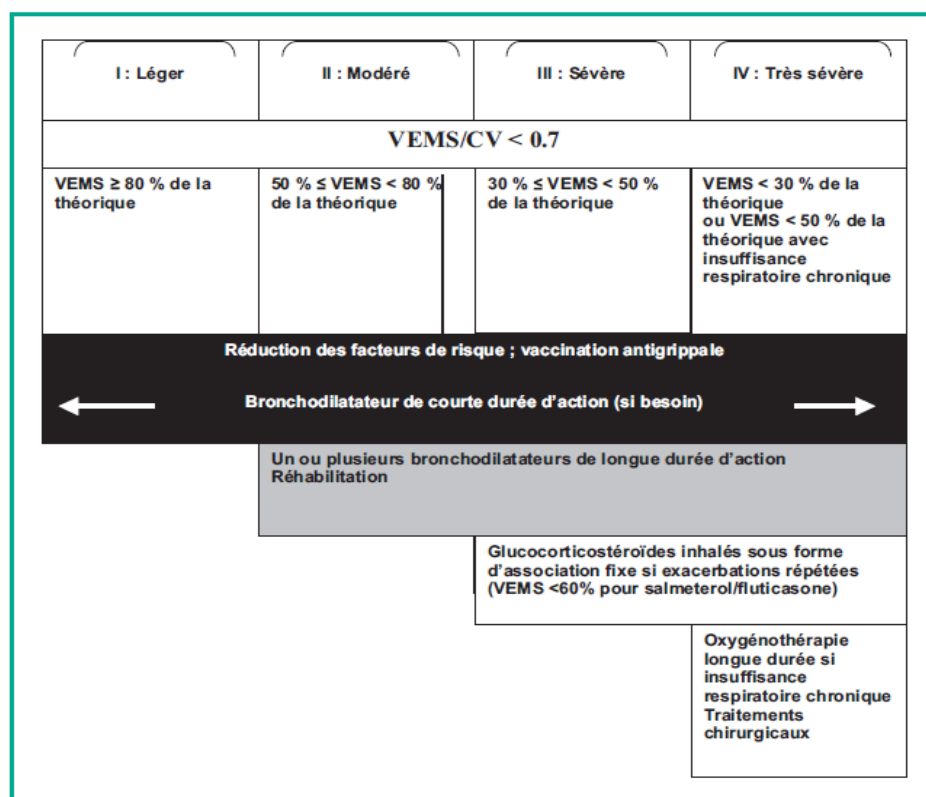
La moindre réponse aux bronchodilatateurs des patients atteints d'une BPCO en comparaison aux patients asthmatiques peut avoir plusieurs origines [24] :

- Une altération des récepteurs aux B2-mimétiques
- Une altération des récepteurs aux glucocorticoïdes
- Une limitation de la réponse due à la part fixée, engendrée par la fibrose péribronchique
- Une altération de la voie de signalisation



Les différentes séquences de traitements inhalés sont bien protocolisées dans le cadre de la BPCO post tabagique (*figure 5*) [70] :

- Quel que soit le stade de la BPCO, la vaccination antigrippale est recommandée. Les B2-mimétiques de courte durée d'action doivent être mis en fonction de la symptomatologie.
- A partir du stade II de la classification du GOLD, une thérapie inhalée par un ou plusieurs bronchodilatateurs de longue durée d'action doit être instaurée, en plus des traitements cités préalablement. Une réhabilitation peut également être proposée en fonction de la symptomatologie.
- A partir du stade III de la classification du GOLD, un traitement inhalé par glucocorticoïde peut s'ajouter aux traitements précédents, en cas d'exacerbations répétées. A noter que l'AMM de l'association salmeterol-fluticasone apparaît en cas d'exacerbations répétées, mais à partir d'un VEMS inférieur à 60% de la théorique.
- Les patients atteints d'une BPCO de stade IV de la classification du GOLD, en plus des traitements précédents, se voient proposer si nécessaire une oxygénothérapie longue durée et éventuellement un traitement chirurgical selon des critères stricts.



**Figure 5.** Différents traitements à envisager en fonction de la gravité de la BPCO [70]

## **5. Explorations fonctionnelles de repos**

### **a. Spirométrie**

Elle est réalisée à l'aide d'un pneumotacographe, système fonctionnant en circuit ouvert, contrairement au système ancestral par spiromètre. L'intégration des débits permet d'estimer des volumes pulmonaires. La représentation obtenue est une boucle débit-volume, qui s'obtient à partir d'une inspiration forcée suivie d'une expiration forcée. La spirométrie simple est un moyen fiable de dépistage d'un trouble obstructif. En revanche, pour apprécier les volumes non mobilisables (VR, CRF, CPT), une technique plus élaborée est nécessaire. Ces volumes sont quantifiables par pléthysmographie (à l'aide de la loi de Boyle-Mariotte, en mesurant un delta de pression et un delta de volume). Ces mesures sont également possibles soit par dilution de l'hélium soit par rinçage de l'azote. Ces tests sont accompagnés d'une épreuve de réversibilité bronchique. Les manœuvres sont répétées après l'inhalation de bronchodilatateurs. Les valeurs sont comparées à des valeurs théoriques obtenues en fonction de la taille, du sexe, de l'ethnie et de l'âge des individus [13].

### **b. Etude des échanges gazeux**

Cette mesure est rendue possible par l'estimation de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Une anomalie de cette mesure peut être le reflet d'inadéquations du rapport ventilation-perfusions, d'anomalies vasculaires et par la présence de lésions emphysémateuses dans le cas de la BPCO.

### **c. Gaz du sang artériel**

Ils permettent d'évaluer la gravité de la maladie au niveau de l'hématose. L'insuffisance respiratoire chronique de la BPCO mène généralement à une hypoxémie puis à une hypercapnie. Cette mesure ne doit pas être systématique chez tous les patients atteints d'une BPCO, mais doit être réalisée en cas de maladie évoluée (stade III et IV de la classification du GOLD).

### **d. Oxymétrie nocturne**

Cet examen non invasif permet de rechercher une hypoxémie nocturne. L'hypoxémie est majorée durant le sommeil via l'accroissement de deux mécanismes : l'hypoventilation alvéolaire et les anomalies de ventilation-perfusion. Pour cette raison, elle doit être réalisée chez tous les patients atteints d'une BPCO de stade III ou IV de la classification du GOLD. De plus, cet examen peut être réalisé en cas de suspicion d'un syndrome d'apnées du sommeil

associé « overlap syndrome ». Un aspect en « dents de scie » ou « peigné » est alors visualisé en cas de test positif, synonyme de désaturations brèves et répétées.

#### e. **Inflammation sanguine**

Une étude menée par Dahl et al. a montré que les taux d'hospitalisations et de mortalité en lien avec la BPCO à long terme étaient statistiquement associés aux taux de CRP, avec une valeur limite fixée à 3 mg/L chez des sujets en dehors de toute exacerbation [71].

### **6. Explorations fonctionnelles d'exercice**

#### a. **Test de marche de 6 minutes**

L'évaluation à l'effort par un TM6 est recommandée chez tous les patients atteints d'une BPCO de stade II ou supérieur de la classification du GOLD. Il est possible de comparer les valeurs du patient entre deux examens mais également avec des valeurs de référence préétablies [72]. Ces équations prennent en compte l'âge, le sexe, la taille et le poids. Elles ont été validées sur une cohorte de 290 sujets en bonne santé, âgés de 40 à 80 ans. Il existe néanmoins une variabilité importante des valeurs retrouvées notamment en fonction de l'ethnie. Une étude multicentrique internationale, incluant 444 sujets âgés de 40 à 80 ans, a retrouvé cette variabilité entre les différents centres, les distances de marche moyennes inter-centres s'étalant de 510 m à 638 m. Cette variabilité significative semblait être expliquée en partie par la vitesse habituelle de marche, l'humeur et la motivation du sujet, ainsi que l'implication du technicien [73]. Ce test simple et sécuritaire permet une bonne évaluation du retentissement fonctionnel au quotidien de la maladie. Les équations actuellement les plus répandues pour les sujets caucasiens de 40 à 80 ans sont [72] :

- Distance prédite pour les hommes :

$$(7.57 * \text{taille}) - (5.02 * \text{âge}) - (1.76 * \text{poids}) - 309$$

- Distance prédite pour les femmes :

$$(2.11 * \text{taille}) - (5.78 * \text{âge}) - (2.29 * \text{poids}) + 667$$

- taille en cm
- poids en kg
- distance prédite en mètres

**b. Epreuve d'effort sur cycle avec mesure de la  $\dot{V}O_2$**

Ce test est plus précis et plus informatif que le TM6, mais requiert plus de temps. Sa logistique est plus difficile (matériel, infirmière, médecin). Les indications retenues pour la réalisation de ce test chez des patients BPCO sont :

- L'encadrement d'une réhabilitation
- La recherche d'une autre étiologie, en cas de limitations fonctionnelles semblant inappropriées à l'exploration fonctionnelle de repos

## **II. Objectifs de l'étude BALISTIC et de cette analyse préliminaire**

La BPCO étant un enjeu majeur de Santé Publique, le Ministère de la Santé souhaitait en 2005 diminuer sa prévalence, en réduisant notamment ses principaux facteurs de risque (professionnels et intoxication tabagique). Un dépistage précoce de la maladie est souhaitable afin d'organiser une prise en charge adaptée [74]. Cette problématique reste malheureusement sans solution satisfaisante, justifiant une étude de cohorte de ce type.

Cette étude vise donc à déterminer la prévalence de la BPCO agricole dans une population de producteurs laitiers, mais également de caractériser cette BPCO agricole notamment en termes de symptomatologie, de fonctions respiratoires de repos et d'effort, d'hématose, d'inflammations bronchique et systémique, et de retentissements vasculaires. Ces différentes questions sont le thème de plusieurs thèses de médecine durant l'année 2014. Le phénotype de cette pathologie n'est pour l'heure pas connu. Les facteurs de risque individuels et professionnels de la BPCO agricole seront étudiés, ainsi que les facteurs de risque individuels et professionnels (non agricole) dans le cadre de la BPCO non agricole, afin de pouvoir à l'avenir lutter plus efficacement contre la BPCO via des mesures de prévention améliorées. La part explicative de l'exposition agricole sur la BPCO sera étudiée en terme d'inflammation, qu'elle soit alvéolaire, sanguine ou vasculaire. Ces patients seront comparés à un groupe de BPCO non agricole. Les deux groupes de BPCO seront également comparés à deux groupes de témoins respectifs appariés sur le sexe, l'âge, le statut tabagique et la localisation géographique.

En terme de symptomatologie à l'effort, connaître le caractère « distendeur » ou non des patients atteints d'une BPCO agricole est important. Le traitement de la BPCO peut varier en fonction de ce critère. Certains malades diminuant leur distension ont une réponse cardiovasculaire plus rapide, et diminuent donc leur symptomatologie sous traitement sans nécessairement améliorer leurs débits [75]. Lorsqu'elle est présente, la limitation fonctionnelle à l'effort des patients atteints d'une BPCO est multifactorielle :

- trouble ventilatoire
- déconditionnement musculaire

Le comportement à l'effort des sujets atteints d'une BPCO agricole n'est pas connu. Cette population atteinte de BPCO est généralement active. Il est donc intéressant de connaître leur potentiel à l'effort, qui pourrait être le reflet du profil à l'effort des sujets atteints d'une BPCO non agricole après une réhabilitation et généraliser de manière plus précoce la réhabilitation.

Cette étude sera suivie d'une autre étude, « BALISTIC 2 », étude de cohorte comprenant des patients atteints d'une BPCO (agricole ou non-agricole), suivis pendant au moins 10 ans. L'un des objectifs de cette étude sera de limiter l'incidence de la BPCO agricole à l'aide de moyens de prévention lorsque les facteurs de risque seront clairement identifiés et de limiter la sévérité des symptômes avec une prise en charge thérapeutique adéquate. La thérapeutique inhalée à employer n'est pas évidente : doit-elle se calquer sur celle de la BPCO post tabagique ou bien une prise en charge particulière pour ce sous-groupe est-elle requise ?

Il semble important d'apporter des précisions aux connaissances actuelles, comme la caractérisation de la BPCO agricole chez les producteurs laitiers en termes d'aspects cliniques et fonctionnels.

Le phénotype de la BPCO agricole, notamment chez les producteurs laitiers mérite d'être précisé afin de permettre une prise en charge plus adéquate, en termes de prévention mais également de thérapeutiques. Plusieurs hypothèses physiopathologiques existent et mettent notamment en cause les endotoxines ou un mécanisme immuno-allergique [48,76].

**Dans cette thèse, nous étudierons plus spécifiquement, la prévalence de la BPCO agricole chez les producteurs laitiers et nous comparerons les sujets atteints d'une BPCO agricole à ceux atteints d'une BPCO non agricole, en termes de symptomatologie et de comportements fonctionnels au repos et à l'effort. La comparaison s'effectuera sur un questionnaire médical exhaustif reprenant les antécédents, la symptomatologie, mais également sur les divers examens de repos et d'effort réalisés.**

### III. Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude de cohorte prospective, observationnelle, analytique et monocentrique au CHRU de Besançon dans le service d'explorations fonctionnelles respiratoires.

#### 1. Population

Un dépistage a été organisé visant des patients âgés de 40 à 74 ans lors de bilans de santé prévus de manière systématique soit par la MSA (Mutualité Sociale Agricole), soit par des maisons de santé adhérentes à la FEMASAC (Fédération des MAisons de SAnté Comtoises). La MSA gère chaque année un pool de 5 000 patients dont environ 2 500 agriculteurs. Ces agriculteurs sont composés pour les deux tiers de producteurs laitiers. L'accord du Comité de Protection des Personnes était obtenu pour la réalisation de cette étude. Chez les sujets acceptant de participer à l'étude, la première étape consistait en une visite de screening dont l'objectif était de dépister et de diagnostiquer une BPCO selon les critères en vigueur [14,77]. Le dépistage de la BPCO était effectué par une courbe débit-volume permettant de mesurer le VEMS et la CVF. La courbe débit-volume était réalisée à l'aide d'un spiromètre (CPFS/D, MedicalGraphics, Strasbourg, France). Le spiromètre était calibré au moins une fois par jour à l'aide d'une seringue de 3 litres. La manœuvre était dirigée conformément aux recommandations de l'ATS/ERS par un technicien ayant reçu une formation appropriée [78]. Les mesures étaient effectuées chez des sujets assis. Les critères de validité et de reproductibilité de la spirométrie étaient les suivants : réalisation d'au moins trois manœuvres avec une différence maximale observée de moins de 150 ml entre les deux plus grandes valeurs de VEMS et de CVF. La première seconde de la mesure devait être réalisée en l'absence de toux. Tous les sujets ayant un rapport VEMS/CVF < 70% bénéficiaient d'un test de réversibilité de l'obstruction bronchique, selon le protocole recommandé par l'ATS/ERS [78]. Au total, 4 bouffées de 100 µg de salbutamol (soit 400 µg) étaient administrées à 30 secondes d'intervalle via une chambre d'inhalation (VolumaticsSpacer®, GlaxoSmithKline, Uxbridge, Royaume Uni). La manœuvre d'inhalation consistait en une expiration lente et complète suivie d'une inspiration rapide jusqu'à la CPT. Une apnée de 5 à 10 secondes était réalisée à la CPT avant que le sujet ne reprenne une ventilation normale. Une nouvelle courbe débit-volume était réalisée lors des 10 à 15 minutes suivantes [78]. Les sujets ayant un rapport VEMS/CVF inférieur à 70% sur la mesure effectuée après l'inhalation de salbutamol étaient

considérés comme ayant une BPCO. Un appariement entre les sujets atteints d'une BPCO et leurs témoins était réalisé sur l'âge avec un écart de 5 ans maximum, le sexe, la zone géographique et le statut tabagique avec une différence acceptée allant jusqu'à 5 PA en cas de tabagisme.

Deux cent soixante-douze patients ont été inclus à ce jour et explorés entre septembre 2012 et juin 2014. Quatre groupes étaient constitués de la manière suivante :

- 86 sujets atteints d'une BPCO agricole
- 64 sujets atteints d'une BPCO non agricole
- 83 témoins agricoles
- 39 témoins non agricoles

Les sujets inclus dans l'étude étaient tous informés du déroulement des différentes épreuves fonctionnelles respiratoires et des différents questionnaires médicaux à remplir. Un formulaire de consentement leur était remis et devait être signé avant de poursuivre les investigations. A noter qu'une information sur l'étude était donnée lors du screening.

Les critères d'exclusion appliqués étaient :

- Les pathologies respiratoires autres que la BPCO (asthme, bronchectasies, cancer broncho-pulmonaire et pneumopathie d'hypersensibilité), ainsi que les BPCO de stade IV de la classification du GOLD
- Les maladies cardio-vasculaires
- Les autres anomalies pouvant impacter sur l'épreuve d'effort, à l'instar des maladies neuromusculaires
- Les sujets sous mesure de protection (tutelle, curatelle et sauvegarde de justice)
- Les sujets sous corticothérapie par voie systémique ou traitement immunosuppresseur
- Un pronostic vital estimé inférieur à un an
- Les sujets agriculteurs non producteurs laitiers



## 2. Questionnaires

Quatre questionnaires étaient soumis aux sujets :

- **Un questionnaire de screening** rempli lors de la visite de dépistage par les sujets acceptant de participer à l'étude. Les questions suivantes étaient notamment présentes : identité, antécédents respiratoires et cardio-vasculaires, histoire tabagique, traitement en cours et profession. En cas de profession agricole, une précision sur le domaine d'activité était demandée. Au décours de ce questionnaire, l'enquêteur puis le médecin traitant vérifiaient la possibilité d'inclure les sujets.
- **Un questionnaire médical** rempli par le médecin au cours de la visite hospitalière et comprenant les questions suivantes : identification du sujet (deux premières lettres du nom), de son médecin traitant, recherche de facteurs de risque (antécédents d'asthme, de rhume des foins, de dermatite atopique et du statut tabagique), évaluation de la symptomatologie à l'état basal avec la recherche de signes de bronchite chronique et de la dyspnée sur les échelles mMRC et BDI (Baseline Dyspnea Index). Les exacerbations, les symptômes rhino-sinusiens, les comorbidités et les traitements en cours étaient également colligés.
- **Un auto-questionnaire** rempli par le sujet avec l'enquêteur lors de la visite hospitalière, et comportant les questions suivantes : présence de sifflements, antécédents personnels et familiaux d'asthme ou d'atopie, nombre de personnes dans la fratrie, modes de garde dans l'enfance, présence d'une symptomatologie respiratoire (toux, expectorations, dyspnée), évaluation des troubles du sommeil (échelle d'Epworth), évaluation de l'anxiété et de la dépression en fonction de l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression scale*) et évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire du Saint George's Hospital. Ce questionnaire validé a pour mission de refléter la qualité de vie des patients atteints d'une pathologie respiratoire obstructive chronique [79,80]. Il se préoccupe de questions de symptômes, d'activités et d'impact de la maladie.
- **Un questionnaire professionnel** rempli par l'enquêteur afin d'évaluer le degré d'exposition de chacun des sujets et ainsi d'extrapoler le poids de l'exposition comme facteur de risque, selon le fait qu'elle soit présente ou non, et selon la dose.

Les données des différents questionnaires ont ensuite été fusionnées et saisies dans le logiciel Epi-info® version 6 puis obtenues au format excel® via le logiciel Access®.

### 3. Visite hospitalière

Trois des quatre questionnaires décrits ci-dessus étaient complétés lors de cette visite, le questionnaire médical étant rempli par le médecin.

Les sujets dépistés et ayant accepté de participer à l'étude étaient convoqués pour une journée au CHRU de Besançon Jean Minjoz. Les patients BPCO devaient avoir interrompu leur traitement inhalé de courte ou de longue durée d'action depuis 72 h au minimum. Lors de cette journée, l'histoire médicale exhaustive des sujets était collectée via des questionnaires préétablis. L'exploration débutait par une mesure de la FeNO<sub>50</sub>, afin d'apprécier le degré d'inflammation bronchique. Les sujets réalisaient des épreuves fonctionnelles respiratoires complètes, de repos et d'effort, avec notamment la mesure des volumes pulmonaires par la méthode de la pléthysmographie corporelle totale et une mesure de la DLCO (Platinum Elite, MGC Diagnostics Corporation, Saint Paul, MN, USA). Une seconde mesure complète était réalisée systématiquement après un test de bronchodilatation par terbutaline 5 mg et ipratropium 0.5 mg. Les valeurs des mesures étaient standardisées en pourcentage de valeurs théoriques. Les valeurs prédites de capacités inspiratoires (CI) étaient calculées par la soustraction de la CRF à la CPT.

Les sujets devaient avoir mangé, le jour même, un repas varié, sans café, ni alcool. L'épreuve d'effort (EFX) était pratiquée sur une bicyclette ergométrique (Ergometrics® 900, Ergoline 200K, Bitz, Germany). L'EFX incrémentale se déroulait selon un protocole établi par le clinicien, adapté à l'impression clinique et à la puissance maximale théorique du patient. Dans tous les cas, il y avait un échauffement de 3 minutes à environ 20% de la puissance maximale théorique du sujet suivi d'une incrémentation par palier constant toutes les minutes. L'effort était poursuivi jusqu'à l'épuisement du sujet. Les données étaient obtenues par mesure de chaque cycle ventilatoire (MGC-CPX System ; MedicalGraphics Corporation), moyennées toutes les 15 secondes pour obtenir des valeurs de ventilation minute (VE), de consommation d'oxygène ( $V'O_2$ ), de débit de dioxyde de carbone rejeté en L/min ( $V'CO_2$ ), de volume courant (VT), de FR, des équivalents respiratoires  $VE/V'O_2$  et  $VE/V'CO_2$  (MedicalGraphics, logiciel Breeze®), de la saturation artérielle en oxygène et d'un électrocardiogramme 12 dérivations avec analyse du segment ST (General Electrics). Les mesures à l'exercice étaient comparées aux valeurs prédites [81]. La pression artérielle était monitorée automatiquement chaque minute à l'aide d'un brassard. Des prélèvements capillaires artérialisés à l'oreille étaient répertoriés au repos et proche du paroxysme de l'effort. La pression partielle capillaire

artérialisée en oxygène ( $PO_2$ ) était mesurée au niveau des capillaires et donnait une estimation de la pression partielle artérielle en oxygène selon les adaptations suivantes [82]:

- aucune modification si la valeur mesurée était de 30 à 40 mmHg
- l'ajout de 1 mmHg si la valeur mesurée était de 40 à 50 mmHg
- l'ajout de 2 mmHg si la valeur mesurée était de 50 à 60 mmHg
- l'ajout de 3 mmHg si la valeur mesurée était de 60 à 70 mmHg
- l'ajout de 4 mmHg si la valeur mesurée était de 70 à 80 mmHg
- l'ajout de 5 mmHg si la valeur mesurée était de 80 à 90 mmHg
- l'ajout de 6 mmHg au-dessus de 90 mmHg

La pression partielle capillaire artérialisée en  $CO_2$  ( $PCO_2$ ) était considérée comme équivalente à la pression partielle artérielle en  $CO_2$  [82]. Le paroxysme de l'épreuve d'effort correspondait à la limitation symptomatique de celui-ci. Il était demandé aux sujets, si l'effort avait été interrompu par la dyspnée, l'inconfort aux membres inférieurs ou les deux. L'échelle de Borg était complétée en termes de dyspnée et d'inconforts aux membres inférieurs au repos, durant l'échauffement puis toutes les deux minutes et au paroxysme de l'effort.

Des prélèvements sanguins comprenant le dosage de marqueurs de l'inflammation systémique, mais également allergiques comme les immunoglobulines E et G, ainsi que les immunoglobulines G médiées, la sérologie poumon de fermier, l'alpha-1-antitrypsine, les trophallergènes et les pneumallergènes étaient réalisés. De plus, le sérum des patients était stocké pour d'éventuelles analyses ultérieures.

Un autre pan de l'étude s'attachait aux mesures de la rigidité artérielle et de la pente du baroréflexe spontané, considérées comme des marqueurs du risque cardiovasculaire. Cet aspect fait l'objet d'une thèse de médecine en octobre 2014.

La journée hospitalière se ponctuait par un TM6, avec comme variables relevées, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, ainsi que l'échelle de Borg et la distance parcourue au terme de l'épreuve [83].

#### 4. Critères de jugement.

Les critères de jugement intergroupes retenus dans notre étude préliminaire étaient basés sur :

- Les différentes valeurs obtenues lors des explorations fonctionnelles de repos et d'effort
- Les différents items de symptomatologie clinique recueillis

#### Données comparées intergroupes en univarié :

- Généralités : âge et sexe
- Morphologie : taille, poids et IMC
- Histoire tabagique : consommation estimée en PA, pourcentage de patients ayant une consommation tabagique supérieure à 10 PA et pourcentage de sujets sevrés
- FeNO<sub>50</sub> et valeurs post-bronchodilatation lors des explorations fonctionnelles respiratoires de repos : les rapports VEMS/CVF et volume résiduel (VR)/CPT, et les pourcentages des valeurs théoriques pour la CI, la CVL, la CVF, le VR, la CPT, le VEMS et la DLCO
- Valeur de la gazométrie capillaire artérialisée : PO<sub>2</sub> et PCO<sub>2</sub>
- Au seuil ventilatoire lors de l'EFX : puissance en watts et V'O<sub>2</sub> en L.min<sup>-1</sup>
- Au paroxysme de l'effort lors de l'EFX : puissance et V'O<sub>2</sub> maximales en pourcentage de leur valeur théorique, le VT, la SpO<sub>2</sub>, la FC, la FR, l'échelle de Borg, le pH, la PO<sub>2</sub>, la PCO<sub>2</sub> et la lactatémie
- TM6 : distance parcourue, SpO<sub>2</sub> et FC au terme du TM6, échelles de Borg initiale et finale
- Critères d'évaluation clinique : dyspnée selon les échelles mMRC et BDI, allergie naso-conjonctivale, antécédent asthmatique, échelles d'Epworth, HAD et CAT
- Symptômes plus spécifiques de la BPCO : fréquence et nombre d'exacerbations, et présence ou non d'une bronchite chronique
- Principales comorbidités de la BPCO
- Prise en charge en termes de traitements et de vaccination

Données comparées en uni et/ou multivarié entre les deux groupes de BPCO :

- Symptômes cliniques : échelles mMRC et BDI, présence de sifflements, index de BODE, stade GOLD, dyspnée à l'effort, réveil du à une gêne respiratoire ou à une quinte de toux, la présence matinale d'une toux ou d'expectorations et la présence d'une symptomatologie de type bronchite chronique
- Gazométrie : PO<sub>2</sub> au repos
- Symptômes à l'effort :
  - Au seuil ventilatoire : la puissance en watts et la V'O<sub>2</sub>
  - Au maximum de l'effort : la puissance et la V'O<sub>2max</sub> exprimées en valeur absolue et en pourcentage de la valeur théorique, le VT, la PO<sub>2</sub>, la PCO<sub>2</sub>, le pH et la lactatémie
- TM6 : distance parcourue et SpO<sub>2</sub> finale
- Traitements et préventions : traitements médicamenteux de la BPCO, vaccinations antigrippale et antipneumococcique

Les valeurs de V'O<sub>2</sub> et de puissance maximales étaient rapportées à leurs valeurs théoriques afin de sursoir aux valeurs absolues. Pondérer les valeurs absolues par leurs théoriques permet de s'affranchir d'une différence artificielle en cas de groupes disparates pour le poids, l'âge et le sexe, variables impliquées dans l'équation de la V'O<sub>2max</sub>.

Les formules de Wasserman pour estimer la V'O<sub>2</sub> maximale théorique ont été utilisées [84].

- Pour les hommes :

$$\mathbf{V'O_{2max}théorique = poids * (50.72 - (0.327 * \text{âge}))}$$

- Pour les femmes :

$$\mathbf{V'O_{2max}théorique = (poids + 42.8) * (22.78 - (0.17 * \text{âge}))}$$

Et la puissance maximale théorique était estimée de la manière suivante :

**Puissance maximale théorique en watts**

$$= \frac{[\mathbf{V'O_{2max}théorique - ((5.8 * \text{poids} + 151))}]}{10.3}$$

- Poids en kg
- V'O<sub>2max</sub> théorique en ml.min<sup>-1</sup>

## 5. Analyse statistique

Le nombre nécessaire de sujets pour l'étude a été calculé afin de pouvoir estimer la prévalence de la BPCO en milieu agricole chez les producteurs laitiers du Doubs. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé en retenant la prévalence de la BPCO en population générale retrouvée par Rabe et al. en 2007, soit 8% [3]. La précision souhaitée était de 1.5% pour un risque de première espèce à 5% et une puissance à 80%. Le nombre de sujets nécessaire était évalué à 1 398 patients, cependant le taux habituel de réponses étant de 70% pour ce type d'étude, le nombre a été réévalué à 2 000 sujets.

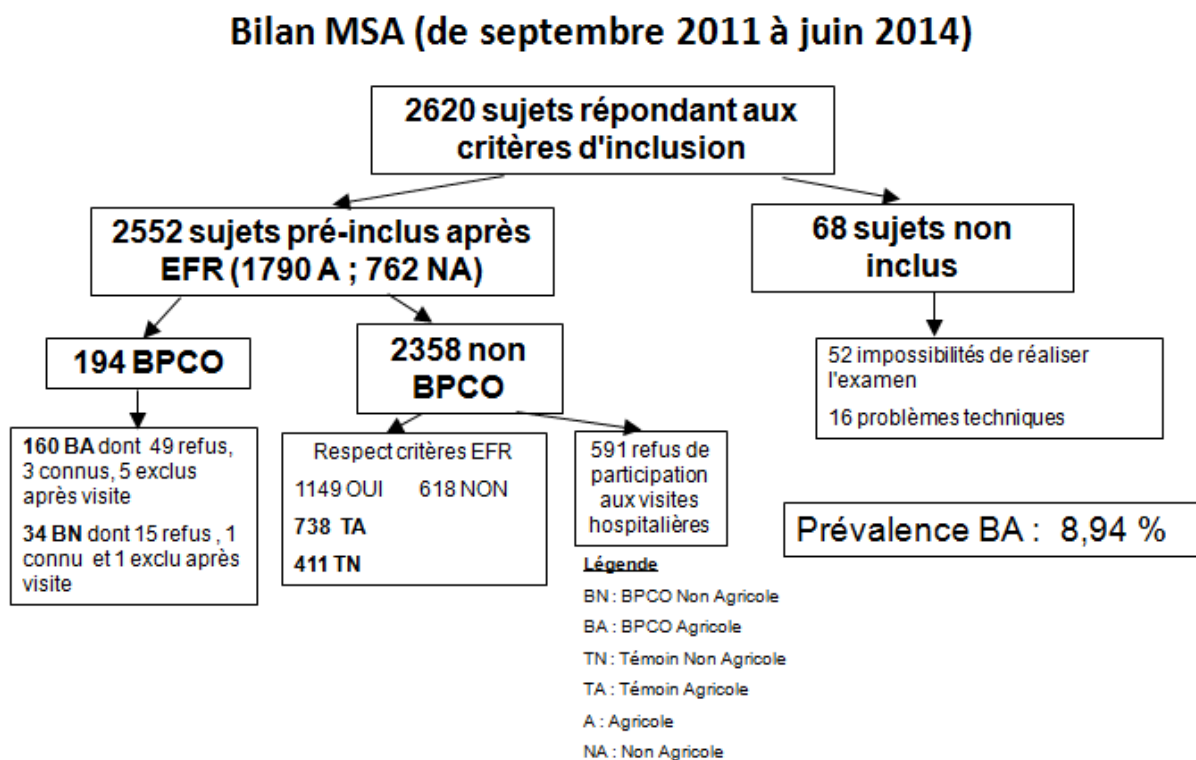
L'échantillon a été réparti en quatre groupes (BPCO agricoles, BPCO non agricoles, témoins agricoles, témoins non agricoles) et décrit selon les statistiques descriptives usuelles : effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles, moyennes et erreurs standards de la moyenne pour les variables continues.

Les variables qualitatives ont été comparées initialement en univarié via le test du Chi ou le test exact de Fischer lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à cinq. Les variables continues étaient comparées par le test de comparaison des moyennes (test de Student). Les moyennes des quatre groupes étaient comparées par l'analyse des variances (ANOVA). Secondairement, les différentes variables à expliquer ont été ajustées via une analyse multivariée, en fonction du sexe, de la consommation tabagique estimée en PA, du degré d'obstruction bronchique estimé par le rapport VEMS post-bronchodilatation sur sa valeur théorique et éventuellement par l'âge quand ce dernier pouvait avoir un impact. L'«effet groupe» entre les BA et les BN pouvait alors être étudié en tenant compte des principaux facteurs confondants que sont le degré d'obstruction bronchique, l'exposition tabagique, le sexe et l'âge, pour les différentes variables étudiées. Des modèles multivariés étaient construits pour les variables les plus significatives en analyse univariée entre les groupes BA et BN ( $p < 0.20$ ). Pour les variables qualitatives, des modèles de régression logistique de type pas à pas étaient utilisés. Les variables quantitatives étaient étudiées via des modèles de régression linéaire multiple. Le seuil de significativité était fixé à 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® v9.3 (SAS Institute Inc.).

## IV. Résultats

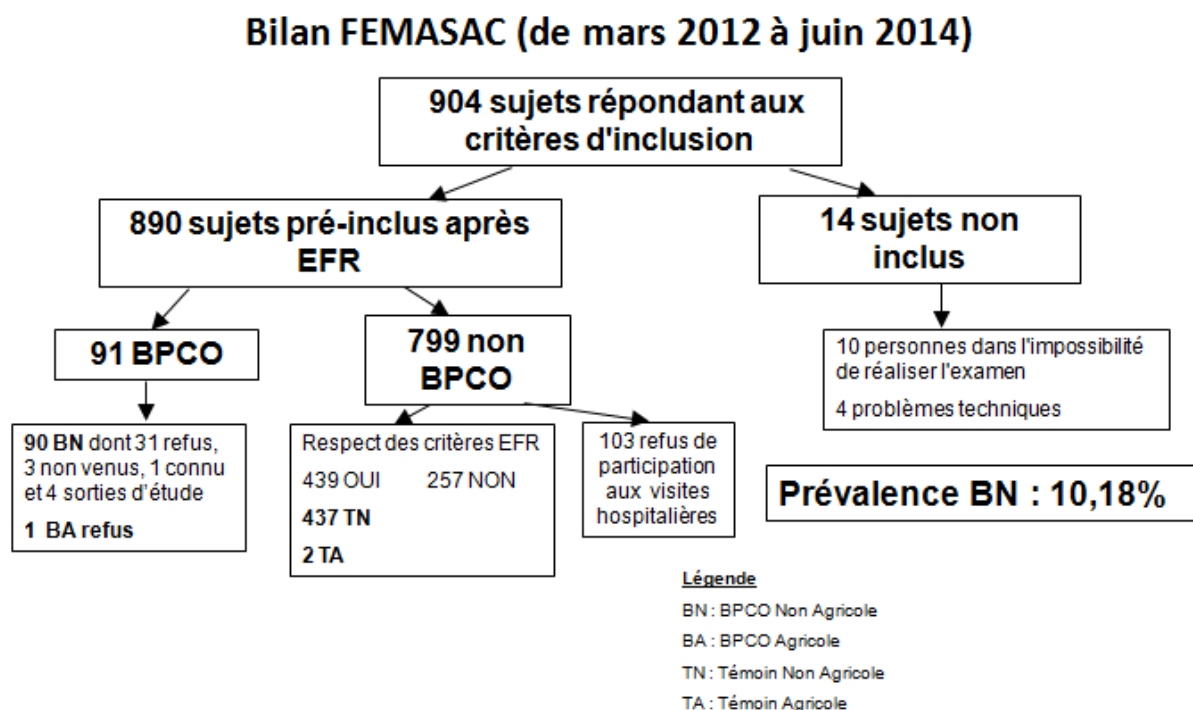
Les deux modes de recrutement via la MSA et la FEMASAC ont permis d'inclure un nombre conséquent de patients entre septembre 2011 et juin 2014 :

- Dépistage organisé par la MSA : 194 patients (160 BA et 34 BN) se sont vus diagnostiquer une BPCO parmi 2 620 personnes dépistées, répondant aux critères d'inclusion. Ce nombre a été tempéré par le refus de certains sujets de participer à la visite hospitalière. Le dépistage a compris au total 1 790 agriculteurs. La prévalence de la BPCO agricole dans notre étude était de 8.9% (*figure 6*). Ce dépistage standardisé a permis d'inclure la totalité des BA et des TA de notre échantillon et un tiers des BN.



**Figure 6.** Diagramme de flux du dépistage via la MSA, de septembre 2011 à juin 2014, et prévalence de la BPCO agricole

- Dépistage organisé par la FEMASAC : parmi 904 sujets répondant aux critères d'inclusion, 91 patients (90 BN et 1 BA) se sont vus diagnostiquer une BPCO. Ce nombre a également été pondéré par le refus de certains sujets de participer à la visite hospitalière. La prévalence dans notre étude de la BPCO non agricole, d'après les données du dépistage organisé par la FEMASAC était de 10.2% (*figure 7*).



**Figure 7.** Diagramme de flux du dépistage via la FEMASAC, de mars 2012 à juin 2014, et prévalence de la BPCO non agricole

## 1. Analyses univariées

### a. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des sujets composant les quatre groupes étaient comparables, en termes de sex-ratio, d'âge, de morphologie (taille et poids) et de gravité de la BPCO, selon la classification du GOLD (*tableau II*). L'IMC était significativement différent entre les patients du groupe BN et leurs témoins, avec des valeurs respectives pour les BN et les TN de  $25.64 \pm 0.48$  et  $27.92 \pm 0.58$ ,  $p = 0.035$ . En terme de tabagisme, la proportion de personnes exposées au tabagisme actif était différente selon les groupes ( $p < 0.001$ ). Le groupe BN était composé à plus de 90% par des sujets tabagiques actifs ou sevrés. Les



fumeurs actifs étaient moins présents dans le groupe BA par rapport au groupe BN (OR = 0.30, IC<sub>95%</sub> = [0.14-0.61]). Cette différence d'exposition était également retrouvée lorsque le tabagisme était exprimé en pourcentage de patients ayant une consommation supérieure à 10 PA, seuil en deçà duquel, attribuer la BPCO à l'exposition tabagique semble incertain, OR = 0.13, IC<sub>95%</sub> = [0.06-0.28].

**Tableau II. Caractéristiques démographiques de notre échantillon**

	<b>BA</b> <b>N = 86</b>	<b>BN</b> <b>N = 64</b>	<b>TA</b> <b>N = 83</b>	<b>TN</b> <b>N = 39</b>	<b>p =</b>
Sexe F/H (%)	15.1/84.9	21.9/78.1	13.2/86.8	10.3/89.7	0.383
Age (ans ± ES)	60.6 ± 1.0	61.6 ± 0.9	59.2 ± 1.1	61.5 ± 1.0	0.352
Taille (cm ± ES)	173.2 ± 0.9	172.0 ± 1.0	172.0 ± 0.8	173.4 ± 0.8	0.686
Poids (Kg ± ES)	80.0 ± 1.7	76.6 ± 1.8	80.0 ± 1.4	83.9 ± 1.8	0.087
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ± ES)	26.6 ± 0.5	25.6 ± 0.5*	27.0 ± 0.4	27.9 ± 0.6	0.035
GOLD 1/2.3 (%)	70.9/29.1	59.4/40.6	NA	NA	0.138
<b><u>Tabagisme</u></b>					
≥10 PA (%)	35 (41.7)	53 (85.5)	27 (34.6)	26 (72.2)	< 0.001
PA (μ ± ES)	24.1 ± 2.3\$	31.8 ± 1.9	22.3 ± 2.6	28.3 ± 2.5	0.010
Fumeurs actifs (%)	17 (19.8)	29 (45.3)	11 (13.3)	14 (35.9)	< 0.001
Fumeurs sevrés (%)	27 (31.4)	29 (45.3)	28 (33.7)	19 (28.4)	0.135
ES : erreur standard, PA : paquets-année, IMC : indice de masse corporel, GOLD : <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> , μ : moyenne, BN : BPCO non agricoles, BA : BPCO agricoles, TN : témoins non agricoles, TA : témoins agricoles, * : différence BPCO versus témoins (p < 0.05), \$ : différence BA versus BN (p < 0.05), NA : non applicable					

#### **b. Plaintes fonctionnelles respiratoires**

La dyspnée décrite par les patients selon l'échelle mMRC était statistiquement supérieure dans le groupe BA par rapport à leurs témoins (p = 0.023) (*tableau III*). En revanche, elle était similaire dans les deux groupes de BPCO. L'échelle BDI aboutissait aux mêmes conclusions. La corrélation inverse était forte entre ces deux échelles (coefficient de corrélation = -0.73, p < 0.001). Les manifestations cliniques à type d'exacerbations ou de bronchite chronique étaient similaires entre les deux groupes de BPCO, en revanche, elles étaient différentes par

rapport à leurs témoins respectifs. Il existait une différence en terme d'allergies naso-conjonctivales entre les différents groupes,  $p = 0.022$ , avec une fréquence deux fois supérieure pour les sujets du groupe BA comparés à leurs témoins.

### c. Comparaison BA versus BN selon les symptômes respiratoires

La présence de sifflements dans la poitrine durant ces 12 derniers mois était significativement moindre au sein du groupe BN que dans le groupe BA, avec des valeurs respectives de 21.0% versus 36.9%,  $p = 0.036$ , et un OR de 0.45,  $IC_{95\%} = [0.21-0.96]$  (*tableau III*). La probabilité d'un sujet appartenant au groupe BN de présenter des sifflements dans la poitrine était donc moindre que pour un individu du groupe BA. Nos deux groupes de BPCO étaient en revanche comparables en termes d'expectorations et de toux matinales. La répartition des groupes selon l'index BODE classé en quartile était similaire entre les deux groupes de BPCO.

**Tableau III. Comparaison de la symptomatologie respiratoire**

	<b>BA</b> <b>N = 86</b>	<b>BN</b> <b>N = 64</b>	<b>TA</b> <b>N = 83</b>	<b>TN</b> <b>N = 39</b>	<b>p =</b>
<b><u>Echelle de dyspnée</u></b>					
Echelle mMRC ( $\mu \pm$ ES)	0.4 $\pm$ 0.1 (85)*	0.4 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.1	0.023
<b><u>BDI (<math>\mu \pm</math> ES)</u></b>					
Handicap fonctionnel	3.7 $\pm$ 0.1 (85)*	3.7 $\pm$ 0.1 (62)*	3.9 $\pm$ 0.0	3.9 $\pm$ 0.1	0.005
Amplitude activité	3.6 $\pm$ 0.1 (85)*	3.5 $\pm$ 0.1 (62)	3.8 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.1	0.014
Amplitude effort	3.5 $\pm$ 0.1 (85)*	3.5 $\pm$ 0.1 (62)	3.8 $\pm$ 0.1	3.6 $\pm$ 0.1	0.018
BDI total (/12)	10.8 $\pm$ 0.2 (85)*	10.6 $\pm$ 0.2 (62)	11.5 $\pm$ 0.1	11.1 $\pm$ 0.2	0.002
<b><u>Symptomatologie allergique</u></b>					
Allergies naso-conjonctivales (%)	30 (34.9)	23 (35.9)	14 (16.9)	9 (23.1)	0.022
<b><u>Symptomatologie respiratoire dans l'année</u></b>					
Exacerbation (%)	21 (24.4)	20 (31.3)	7 (8.4)	1 (2.6)	<0.001
Nbre d'exacerbations ( $\mu \pm$ ES)	1.5 $\pm$ 0.3 (21)	1.4 $\pm$ 0.2 (20)	1.0 $\pm$ 0.0 (7)	1.0 (1)	0.697
Bronchite chronique (%)	31 (37.3)	24 (38.7)	9 (11.7)	2 (5.6)	0.001
<b><u>BA vs BN</u></b>					
Sifflements poitrine (%)	31 (36.9)	13 (21.0)	-	-	0.036
Toux au lever l'hiver (%)	23 (27.1)	21 (33.9)	-	-	0.471
Expectorations au lever l'hiver (%)	29 (34.9)	20 (31.8)	-	-	0.694
<b><u>Index BODE</u></b>					
Index BODE 0/1/2/4	73/9/1/1	48/11/2/1	NA	NA	0.433
Quartile index BODE 1/2	83/1	61/1	NA	NA	1.000

ES : erreur standard, mMRC : *modified Medical Research Council*, BDI : *Baseline Dyspnea Index*,  $\mu$  : moyenne, BN : BPCO non agricoles, BA : BPCO agricoles, TN : témoins non agricoles, TA : témoins agricoles, \* : différence BPCO versus témoins ( $p < 0.05$ ), (X) : nombres de personnes étudiées, NA : non applicable

#### **d. Comorbidités**

Aucune différence n'était mise en évidence en ce qui concerne les principales comorbidités de la BPCO entre les différents groupes (*tableau IV*). La fréquence des patients bénéficiant d'un traitement respiratoire était statistiquement comparable dans les deux groupes de BPCO (BA = 14.1% vs BN = 10.9%,  $p = 0.562$ ). Les patients BPCO non agricoles bénéficiaient d'une vaccination antigrippale plus assidue (BA = 10.5%, BN = 26.6%,  $p = 0.010$ ), différence non retrouvée pour la vaccination antipneumococcique.

**Tableau IV. Principales comorbidités de la BPCO, traitements et vaccinations**

	<b>BA</b> <b>N = 86</b>	<b>BN</b> <b>N = 64</b>	<b>TA</b> <b>N = 83</b>	<b>TN</b> <b>N = 39</b>	<b>p =</b>
Echelle d'Epworth ( $\mu \pm ES$ )	6.8 $\pm$ 0.6	5.7 $\pm$ 0.5	6.7 $\pm$ 0.6	6.2 $\pm$ 1.1	0.575
HAD : ( $\mu \pm ES$ )					
Anxiété	7.7 $\pm$ 0.4	7.5 $\pm$ 0.5	6.9 $\pm$ 0.4	7.3 $\pm$ 0.6	0.526
Dépression	5.0 $\pm$ 0.3	4.9 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.3	3.7 $\pm$ 0.5	0.073
Total	12.7 $\pm$ 0.8	12.4 $\pm$ 0.9	11.0 $\pm$ 0.7	11.0 $\pm$ 1.2	0.506
CAT ( $\mu \pm ES$ )	9.8 $\pm$ 0.7	11.1 $\pm$ 0.8	NA	NA	0.241
<b><u>Comorbidités :</u></b>					
Maladies chroniques, sauf BPCO (%)	48 (55.8)	40 (62.5)	41 (49.4)	20 (51.3)	0.431
HTA (%)	23 (26.7)	14 (21.9)	14 (16.9)	10 (25.6)	0.441
Cardiopathie ischémique (%)	3 (3.5)	3 (4.7)	2 (2.4)	3 (7.7)	0.537
Insuffisance cardiaque (%)	3 (3.5)	4 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.056
Impotence fonctionnelle articulaire (%)	8 (9.3)	5 (7.8)	7 (8.4)	2 (5.1)	0.872
RGO (%)	10 (11.6)	8 (12.5)	5 (6.0)	3 (7.7)	0.471
SAOS (%)	3 (3.5)	6 (9.4)	1 (1.2)	1 (2.6)	0.101
Troubles psychiatriques (%)	2 (2.3)	2 (3.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	0.942
<b><u>TTT :</u></b>					
TTT extra-respiratoire au long cours (%)	36 (41.9)	39 (60.9)	38 (45.8)	23 (59.0)	0.067
TTT respiratoire au long cours (%)	12 (14.1)	7 (10.9)	NA	NA	0.562
<b><u>Vaccinations :</u></b>					
Vaccination antigrippale (%)	9 (10.5)	17 (26.6)	-	-	0.010
Vaccination antipneumococcique (%)	2 (2.3)	2 (3.1)	-	-	0.364

ES : erreur standard, HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*, CAT : *COPD Assessment Test*, TTT : traitement, SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil, HTA : hypertension artérielle, RGO : reflux gastro-œsophagien,  $\mu$  : moyenne, NA : non applicable, BN : BPCO non agricoles, BA : BPCO agricoles, TN : témoins non agricoles, TA : témoins agricoles

#### **e. Explorations fonctionnelles de repos**

Le VEMS post-bronchodilatation exprimé en pourcentage de sa valeur théorique était significativement plus bas dans les deux groupes de BPCO par rapport à leurs témoins,  $p < 0.001$ , sans différence significative entre les deux groupes de BPCO (*tableau V*). Le rapport VEMS/CV post bronchodilatation était significativement supérieur dans le groupe BA par rapport au groupe BN, avec des valeurs respectives de  $62.13\% \pm 0.73$  et de  $59.72\% \pm 1.03$ ,  $p < 0.001$ . La CI de repos post-bronchodilatation exprimée en pourcentage de sa valeur théorique était plus basse pour le groupe BN, par rapport à leurs témoins et au groupe BA, les valeurs étaient respectivement de  $85.2\% \pm 2.5$ ,  $102.1\% \pm 2.6$  et de  $93.7\% \pm 2.0$ . Les autres marqueurs évoquant la distension de repos, le VR et le rapport VR/CPT notamment, étaient tous deux statistiquement différents entre les deux groupes de BPCO et leurs témoins respectifs, mais non différents entre eux. En revanche, la CPT exprimée en pourcentage de sa valeur théorique, autre marqueur de distension, était statistiquement similaire dans les quatre groupes. La DLCO en pourcentage de sa valeur théorique était abaissée dans le groupe des BN en comparaison aux trois autres groupes. Les valeurs étaient respectivement de  $81.6\% \pm 2.1$  pour les sujets du groupe BN, versus  $98.2\% \pm 1.9$  pour les sujets du groupe BA,  $104.3\% \pm 2.1$  pour les sujets du groupe TA et  $97.2\% \pm 2.7$  pour les sujets du groupe TN,  $p < 0.001$ . La  $\text{FeNO}_{50}$  était similaire dans les quatre groupes.

**Tableau V. Explorations fonctionnelles respiratoires de repos**

	<b>BA</b>	<b>BN</b>	<b>TA</b>	<b>TN</b>	<b>p =</b>
	<b>N = 86</b>	<b>N = 64</b>	<b>N = 83</b>	<b>N = 39</b>	
CVL (% théo + ES)	112.0 ± 1.8	111.6 ± 1.8	116.3 ± 1.6	114.4 ± 2.1	0.183
CVF (% théo + ES)	112.6 ± 1.7	110.6 ± 1.9	115.2 ± 1.5	114.2 ± 2.1	0.276
CI (% théo + ES)	93.7 ± 2.0	85.2 ± 2.4*\$	99.9 ± 2.0	102.1 ± 2.6	<0.001
VR (% théo + ES)	121.8 ± 3.0*	113.9 ± 4.1*	103.2 ± 2.5	104.3 ± 2.9	<0.001
CPT (% théo + ES)	111.0 ± 1.7	108.4 ± 1.6	107.7 ± 1.3	107.3 ± 1.5	0.324
VR/CPT (% + ES)	39.1 ± 1.0*	37.5 ± 1.1*	33.4 ± 0.7 (82)	34.5 ± 0.9 (38)	<0.001
VEMS (% théo + ES)	87.6 ± 1.6*	82.8 ± 2.0*	112.0 ± 1.3	113.3 ± 2.2	<0.001
VEMS/CVF postBD (% + ES)	62.1 ± 0.7*\$	59.7 ± 1.0*	77.8 ± 0.5	78.6 ± 0.7	<0.001
DLCO (% théo + ES)	98.2 ± 1.9 (85)	81.6 ± 2.1*\$	104.3 ± 2.1	97.2 ± 2.7	<0.001
FeNo <sub>50</sub> (ppb)	38.2 ± 3.7 (84)	33.2 ± 2.6 (63)	39.0 ± 2.6 (80)	46.5 ± 6.0	0.161

ES : erreur standard, CVL : capacité vitale lente, CVF : capacité vitale forcée, CI : capacité inspiratoire, VR : volume résiduel, CPT : capacité pulmonaire totale, VEMS : volume maximal expiré en une seconde, DLCO : capacité de transfert du monoxyde de carbone, FeNO<sub>50</sub> : fraction expirée d'oxyde d'azote à 50 ml/s, ppb : particules par milliard, % théo : pourcentage de la valeur théorique, postBD : post bronchodilatation, BN : BPCO non agricoles, BA : BPCO agricoles, TN : témoins non agricoles, TA : témoins agricoles, \* : différence BPCO versus témoins (p < 0.05), \$ : différence BA versus BN (p < 0.05), (X) : nombres de personnes étudiées

#### f. Explorations fonctionnelles d'effort

- Gazométrie : la PO<sub>2</sub> de repos était statistiquement plus basse dans le groupe BN par rapport à leur témoin 74.1 ± 1.2 mmHg versus 77.0 ± 1.7 mmHg, p < 0.05 (*tableau VI*). La PO<sub>2</sub> au pic de l'effort était plus basse dans les deux groupes de BPCO par rapport à leurs témoins, 82.3 ± 1.0 mmHg pour les BA, 81.9 ± 1.4 mmHg pour les BN, 87.3 ± 0.8 mmHg pour les TA et 87.1 ± 1.1 mmHg pour les TN, p < 0.001. La PO<sub>2</sub> au repos et au paroxysme de l'effort n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes de BPCO. Aucune différence en terme de capnie n'était retrouvée entre les quatre groupes que ce soit au repos ou au pic de l'effort.
- Puissance et V'O<sub>2</sub> : la puissance était moindre au sein du groupe BN par rapport à leur témoin et aux sujets du groupe BA au seuil ventilatoire, BN = 85.7 ± 4.3 W, TN = 100.6 ± 5.1 W et BA = 97.6 ± 3.3 W. La V'O<sub>2</sub> en valeur absolue était significativement inférieure au seuil ventilatoire chez les BN par rapport aux groupes BA et TN. Il en était de même pour la V'O<sub>2</sub> exprimée en pourcentage de sa valeur théorique au pic de l'effort.

Le VT moyen du groupe BN au pic de l'effort était inférieur de manière significative à celui du groupe TN (*tableau VI*).

- TM6 : La SpO<sub>2</sub> en fin d'effort était significativement plus basse pour les deux groupes de BPCO par rapport à leurs témoins, avec des valeurs de  $94.5 \pm 0.3\%$  pour les BA,  $94.5 \pm 0.4\%$  pour les BN,  $96.0 \pm 0.2\%$  pour les TA et  $95.8 \pm 0.3\%$  pour les TN,  $p < 0.001$ .



**Tableau VI. Explorations fonctionnelles respiratoires au décours de l'EFX**

	<b>BA</b> <b>N = 86</b>	<b>BN</b> <b>N = 64</b>	<b>TA</b> <b>N = 83</b>	<b>TN</b> <b>N = 39</b>	<b>p =</b>
<b><u>Repos</u></b>					
PO <sub>2</sub> (mmHg + ES)	76.7 ± 1.0 (83)	74.1 ± 1.2* (63)	79.9 ± 0.9 (82)	77.0 ± 1.7	0.003
PCO <sub>2</sub> (mmHg + ES)	37.4 ± 0.5 (83)	37.7 ± 0.4 (63)	37.1 ± 0.3 (81)	38.0 ± 0.5	0.507
<b><u>EFX SV1</u></b>					
Puissance (W + ES)	97.6 ± 3.3 (83)	85.7 ± 4.3*\$	105.7 ± 3.5 (82)	100.6 ± 5.1	0.004
V'O <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> + ES)	1.4 ± 0.1 (83)	1.2 ± 0.1*\$	1.5 ± 0.0 (81)	1.4 ± 0.1	0.003
<b><u>EFX max</u></b>					
Puissance (% théo + ES)	97.8 ± 2.7 (83)	90.5 ± 3.7	102.5 ± 2.9 (82)	99.4 ± 3.6	0.054
V'O <sub>2</sub> (% théo + ES)	93.2 ± 2.2 (83)	86.7 ± 2.1*\$	97.6 ± 1.9 (81)	94.5 ± 2.8 (38)	0.004
VT (L + ES)	2.41 ± 0.01 (83)	2.23 ± 0.01*	2.55 ± 0.01 (82)	2.67 ± 0.01	0.001
SpO <sub>2</sub> (% + ES)	96.1 ± 0.2 (79)	95.5 ± 0.3 (63)*	96.8 ± 0.2 (78)	96.5 ± 0.3 (32)	0.002
FC (min <sup>-1</sup> + ES)	154.5 ± 2.0 (83)	152.9 ± 2.2	159.6 ± 1.7 (82)	155.9 ± 2.2	0.088
FR (min <sup>-1</sup> + ES)	34.6 ± 0.7 (83)	34.7 ± 0.8	34.9 ± 0.7 (82)	35.3 ± 0.9	0.949
Borg (μ + ES)	7.6 ± 0.3 (43)	7.2 ± 0.4 (20)	7.4 ± 0.4 (47)	7.2 ± 0.6 (23)	0.922
pH (μ + ES)	7.32 ± 0.01 (82)	7.32 ± 0.01 (62)	7.33 ± 0.00 (82)	7.31 ± 0.01	0.297
PO <sub>2</sub> (mmHg + ES)	82.3 ± 1.0 (82)*	81.9 ± 1.4 (63)*	87.3 ± 0.8 (81)	87.1 ± 1.1	<0.001
PCO <sub>2</sub> (mmHg + ES)	36.4 ± 0.5 (82)	36.1 ± 0.6 (62)	34.8 ± 0.4 (82)	35.1 ± 0.5	0.068
Lactates (mmol.L <sup>-1</sup> )	8.3 ± 0.2 (82)	8.9 ± 0.3 (63)	9.0 ± 0.3 (82)	10.4 ± 0.4*\$	<0.001
EFX maximale (N/O)	6/76	8/56	3/79	1/37	0.150
Arrêt inconfort MI (%)	36 (61.0)	25 (64.1)	46 (75.4)	24 (75.0)	0.275
Arrêt dyspnée (%)	19 (31.7)	12 (30.8)	11 (18.6)	7 (16.4)	0.337
<b><u>TM6</u></b>					
Distance (m + ES)	602 ± 9 (85)	615 ± 9 (62)	619 ± 8 (78)	634 ± 14 (36)	0.201
SpO <sub>2</sub> max (%+ ES)	94.5 ± 0.3 (84)*	94.5 ± 0.4 (62)*	96.0 ± 0.2 (78)	95.8 ± 0.3 (35)	<0.001
FC Max (min <sup>-1</sup> + ES)	128 ± 2 (85)	134 ± 2 (62)	130 ± 2 (78)	128 ± 3 (36)	0.170
Borg Départ (μ + ES)	0.4 ± 0.1 (85)	0.5 ± 0.1 (62)	0.2 ± 0.1 (78)	0.2 ± 0.1 (36)	0.158
Borg max (μ + ES)	3.6 ± 0.2 (85)	4.1 ± 0.2 (62)	2.7 ± 0.2 (78)*\$	3.4 ± 0.3 (36)	<0.001

ES : erreur standard, SV1 : seuil ventilatoire, W : watt, V'O<sub>2</sub> : consommation en oxygène, VT : volume courant, EFX : épreuve d'effort incrémentale sur cycle, TM6 : test de marche de six minutes, FC : fréquence cardiaque, FR : fréquence respiratoire, SpO<sub>2</sub> : mesure transcutanée de la saturation en oxygène, BN : BPCO non agricoles, BA : BPCO agricoles, TN : témoins non agricoles, TA : témoins agricoles, m : mètres, μ : moyenne, L : litre, % théo : pourcentage de la valeur théorique, \* : différence BPCO vs témoins (p < 0.05), \$ : différence BA vs BN (p < 0.05), (X) : nbre de personnes étudiées

## 2. Analyses multivariées :

L'analyse multivariée a ciblé les deux groupes de BPCO soit 150 sujets.

### a. Comparaison des deux groupes de BPCO après ajustement sur le sexe, le tabagisme estimé en PA, l'âge et le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique

#### ➤ Caractéristiques cliniques :

L'IMC n'était pas différent entre les groupes BA et BN après ajustement sur le degré d'obstruction, le sexe, l'âge et le tabagisme. Seul l'âge était retenu comme une variable significativement explicative.

Le tabagisme était nettement moins fréquent dans le groupe BA, après ajustement sur le degré d'obstruction, l'âge et le sexe. La probabilité d'avoir une consommation tabagique supérieure à 10 PA était moindre si le sujet émané du groupe BA, OR = 0.127, IC<sub>95%</sub> = [0.057-0.283] (*tableau VII*).

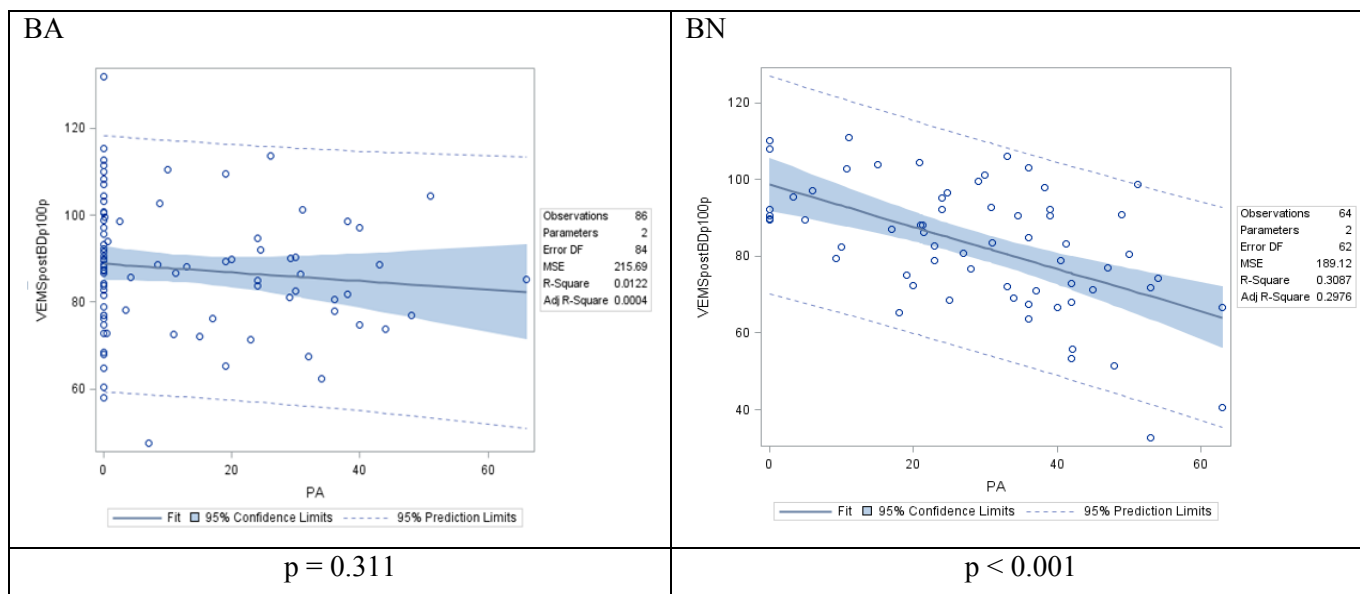
**Tableau VII.** Régression logistique pour la consommation tabagique, variable dichotomique, limite à 10 PA

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	2.8873	0.1231
Groupe BA (référence = BN)	-2.1213	<b>&lt;0.0001</b>
VEMS (% théorique)	-0.0328	<b>0.0199</b>
Age	0.0136	0.5345
Sexe (référence = femme)	1.0171	0.0606
N = 148		

L'étude de l'implication du tabagisme dans l'altération du VEMS au sein des groupes BA et BN retrouvait un lien significatif entre l'altération du VEMS et la majoration de la consommation tabagique estimée en PA chez les sujets du groupe BN, conclusion non retrouvée chez les sujets du groupe BA (*tableau VIII*). La droite de régression du VEMS exprimé en pourcentage de sa valeur théorique, en fonction du tabagisme estimé en PA, pour le groupe BN, montrait une pente prononcée, traduisant un effet significatif du tabagisme sur le degré d'obstruction bronchique,  $p < 0.001$  et  $r^2 = 29.7\%$ . Au contraire, la même droite pour le groupe BA, était quasiment horizontale et le modèle n'était pas explicatif (*figure 8*).

**Tableau VIII. Modèles expliquant l'évolution du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique au sein des groupes BA et BN**

Groupe	Coefficient $\beta$	p =
<b>BA</b>		
Ordonnée à l'origine	87.08982	< 0.0001
PA	-0.09960	0.3121
Sexe (référence = femme)	1.10024	0.8122
Age	0.01441	0.9340
<b><math>R^2 = 1.2\%</math></b>		
<b>N = 86</b>		
<b>BN</b>		
Ordonnée à l'origine	102.78487	< 0.0001
PA	-0.58641	<b>&lt; 0.0001</b>
Sexe (référence = femme)	11.04253	<b>0.0075</b>
Age	-0.18976	0.3977
<b><math>R^2 = 39.8\%</math></b>		
<b>N = 64</b>		



**Figure 8.** Droite de régression du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique en fonction du tabagisme estimé en PA chez les BA et chez les BN

➤ Symptômes cliniques :

L'étude de la variable « sifflements au cours de l'année » mettait en évidence la persistance d'un « effet groupe » entre les BA et les BN après ajustement sur le VEMS, le sexe et le tabagisme estimé en PA,  $p = 0.0488$  (*tableau IX*). La probabilité de présenter un sifflement au cours de l'année était plus élevée pour les sujets du groupe BA en comparaison aux sujets du groupe BN,  $OR = 2.408$ ,  $IC_{95\%} = [1.005 ; 5.772]$ .

**Tableau IX.** Modèle de régression logistique pour la variable « sifflements au cours de l'année »

Variable	Coefficient $\beta$	$p =$
Ordonnée à l'origine	0.7747	0.5266
Groupe BA (référence = BN)	0.8789	<b>0.0488</b>
VEMS (% théorique)	-0.0247	0.0562
PA	-0.00351	0.7707
Sexe (référence = femme)	0.000489	0.9992
N = 146		

Il n'existait pas d'« effet groupe » significatif après ajustement sur le VEMS, le sexe et le tabagisme en ce qui concerne la dyspnée évaluée par l'échelle mMRC (*tableau X*). Cette

dernière était significativement expliquée par le VEMS ( $p < 0.0001$ ) et le sexe ( $p = 0.0117$ ), avec des valeurs plus élevées de l'échelle pour les femmes et les patients plus obstructifs.

Les mêmes conclusions étaient retrouvées pour l'échelle BDI, en prenant en compte que cette échelle évolue dans le sens opposé de l'échelle mMRC (*tableau X*).

**Tableau X. Modèles de régression linéaire multiple des échelles mMRC et BDI**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
<b>Echelle mMRC</b>		
Ordonnée à l'origine	1.64178	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	0.16077	0.1066
VEMS (% théorique)	-0.01373	<b>&lt; 0.0001</b>
PA	0.00405	0.1576
Sexe (référence = femme)	-0.29579	<b>0.0117</b>
<b>R<sup>2</sup> = 21.4%</b>		
<b>N = 146</b>		
<b>BDI total</b>		
Ordonnée à l'origine	7.75167	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	-0.15582	0.5876
VEMS (% théorique)	0.02983	<b>0.0008</b>
PA	-0.00885	0.2800
Sexe (référence = femme)	0.83582	<b>0.0124</b>
<b>R<sup>2</sup> = 15.3%</b>		
<b>N = 143</b>		

#### b. Comparaison BA vs TA pour les variables d'explorations fonctionnelles

Pour ces variables quantitatives continues, des modèles explicatifs étaient construits, par régression linéaire multiple. Les valeurs de références des variables explicatives binaires étaient les suivantes :

- Sexe = Femme
- Groupe = BN

La DLCO en pourcentage de sa valeur théorique était significativement différente entre les deux groupes de BPCO, après ajustement sur le sexe, le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique et le tabagisme en PA, ( $p < 0.0001$ ) (*tableau XI*). Les sujets du groupe BN avaient une diminution de la DLCO exprimée en pourcentage de la valeur théorique d'environ 14% par rapport aux sujets du groupe BA.

**Tableau XI. Modèle de régression linéaire multiple de la DLCO en pourcentage de sa valeur théorique**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	69.20297	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	14.39360	<b>&lt; 0.0001</b>
VEMS (% théorique)	0.08060	0.4042
PA	-0.07234	0.4255
Sexe (référence = femme)	10.00014	<b>0.0075</b>
<b>R<sup>2</sup> = 23.8%</b>		
<b>N = 142</b>		

La capacité inspiratoire qui était différente en comparaison univariée entre les deux groupes de BPCO, s'avérait en réalité non différente entre ces deux groupes après ajustement sur le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique,  $p = 0.094$ . Les autres variables de l'exploration fonctionnelle respiratoire restaient non significativement différentes entre les groupes BA et BN en analyse multivariée, notamment en ce qui concerne les indicateurs de la distension.

La FeNO<sub>50</sub> n'était pas expliqué par l'appartenance à l'un des deux groupes de BPCO après ajustement sur l'âge, le sexe, la consommation tabagique et le degré d'obstruction bronchique.

Après ajustement sur le tabagisme, le VEMS et le sexe, il n'existait au seuil ventilatoire aucune différence entre les deux groupes en terme de puissance (*tableau XII*). Les mêmes conclusions étaient extrapolables à la V'O<sub>2</sub> au seuil ventilatoire.

**Tableau XII. Modèle de régression linéaire multiple de la puissance en watts au seuil ventilatoire**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	85.21097	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	1.45974	0.7648
VEMS (% théorique)	0.46950	<b>0.0024</b>
PA	-0.20925	0.1387
Sexe (référence = femme)	41.29791	<b>&lt; 0.0001</b>
Age	-1.04925	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>R<sup>2</sup> = 43.2 %</b>		
<b>N = 144</b>		

La puissance maximale au terme de l'EFX était diminuée de manière significative avec l'augmentation du tabagisme estimé en PA, la diminution du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique, l'âge et le sexe féminin (*tableau XIII*). Après ajustement sur ces quatre variables, il n'existait pas d'« effet groupe » en terme de puissance maximale.

**Tableau XIII. Modèle de régression linéaire multiple de la puissance maximale et de la V'O<sub>2</sub>max lors de l'EFX**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
<b>Puissance maximale</b>		
Ordonnée à l'origine	196.50743	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	3.73061	0.5212
VEMS (% théorique)	0.61538	<b>0.0009</b>
PA	-0.46747	<b>0.0060</b>
Sexe (référence = femme)	68.44605	<b>&lt; 0.0001</b>
Age	-2.46462	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>R<sup>2</sup> = 63.9%</b>		
<b>N = 144</b>		
<b>V'O<sub>2</sub></b>		
Ordonnée à l'origine	2.19710	<.00001
Groupe BA (référence = BN)	0.09454	0.2338
VEMS (% théorique)	0.00809	<b>0.0013</b>
PA	-0.00382	0.0967
Sexe (référence = femme)	0.79115	<b>&lt;.00001</b>
Age	-0.02443	<b>&lt;.00001</b>
<b>R<sup>2</sup> = 54.2%</b>		
<b>N = 144</b>		

La régression linéaire constituée pour expliquer la puissance maximale à l'effort en valeur absolue était un bon modèle, avec une explication donnée à 63.9% de la variabilité de la puissance maximale (coefficient de détermination).

Equation prédictive de la puissance maximale au cours de l'EFX :

**Puissance maximale**

$$= 196.51 + 0.62 * \text{VEMS (\% théorique)} - 0.47 * \text{PA} - 2.46 * \text{âge} \\ + (3.73 \text{ si groupe BA}) + (68.45 \text{ si sexe masculin})$$

- Age en ans
- Puissance maximale en watts



La puissance maximale en pourcentage de la valeur théorique au paroxysme de l'EFX était expliquée de manière significative par le pourcentage du VEMS prédit, le tabagisme estimé en PA et le sexe. Après ajustement sur ces trois variables, il n'existait pas de différence entre les deux groupes de BPCO,  $p=0.7799$ .

La  $PO_2$  au repos et au maximum de l'effort ainsi que la  $PCO_2$  au maximum de l'effort étaient significativement expliquées par le degré d'obstruction bronchique exprimé en pourcentage du VEMS théorique et l'âge. L'âge et la sévérité de l'obstruction bronchique augmentaient la  $PCO_2$  au pic de l'effort et diminuait la  $PO_2$  au repos et au pic de l'effort. La variable « sexe » était également significative pour expliquer la variable «  $PO_2$  au maximum de l'effort », avec une diminution d'environ 5 mmHg pour les hommes, comparés aux femmes. En revanche il n'existait pour ces trois variables à expliquer aucun « effet groupe » après ajustement.

La lactatémie au paroxysme de l'effort après ajustement sur le tabagisme, le degré d'obstruction et le sexe était fonction de la modalité du groupe, de manière significative,  $p = 0.0053$  (tableau XIV).

**Tableau XIV. Modèle de régression linéaire multiple du taux de lactates au maximum de l'effort**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	12.51429	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	-1.10343	<b>0.0028</b>
VEMS (% théorique)	0.01512	0.1846
PA	-0.01644	0.1189
Sexe (référence = femme)	1.17114	<b>0.0073</b>
Age	-0.08635	<b>&lt; 0.0001</b>
<b><math>R^2 = 23.8\%</math></b>		
<b>N = 142</b>		

Le VT au maximum de l'effort exprimé en litres, après ajustement sur le sexe, le tabagisme, le degré d'obstruction et l'âge n'était pas expliqué de manière significative par l'appartenance à un des deux groupes de BPCO (tableau XV).

**Tableau XV. Modèle de régression linéaire multiple du VT au maximum de l'effort**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	1568.54140	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	9.44975	0.8901
VEMS (% théorique)	17.90167	<b>&lt; 0.0001</b>
PA	1.06203	0.5905
Sexe (référence = femme)	803.90297	<b>&lt; 0.0001</b>
Age	-24.06595	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>R<sup>2</sup> = 66.1 %</b>		
<b>N=144</b>		

La SpO<sub>2</sub> au terme du TM6 était expliquée de manière significative par le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique, après ajustement sur le sexe et l'âge. En revanche la variable groupe n'était pas explicative.

La distance de marche lors du TM6 après ajustement sur le tabagisme, le VEMS et le sexe était significativement associée au groupe, avec une distance de marche significativement supérieure chez les sujets du groupe BN (*tableau XVI*).

**Tableau XVI. Modèle de régression linéaire multiple de la distance parcourue lors du TM6**

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	502.53694	< 0.0001
Groupe BA (référence = BN)	-38.41840	<b>0.0046</b>
VEMS (% théorique)	1.00568	<b>0.0138</b>
PA	-0.96803	<b>0.0123</b>
Sexe (référence = femme)	73.36061	<b>&lt; 0.0001</b>
<b>R<sup>2</sup> = 22.6 %</b>		
<b>N = 146</b>		

### c. Comparaison BA versus BN en termes de traitements et de prévention

Après ajustement sur le sexe, le tabagisme exprimé en PA, le degré d'obstruction via le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique, et l'âge, la variable groupe était toujours significative quant à la fréquence de la vaccination antigrippale, BA versus BN (OR = 0.269, IC<sub>95%</sub> = [0.091 ; 0.799]) (*tableau XVII*). La vaccination augmentait également avec l'âge, OR = 1.114, IC<sub>95%</sub> = [1.059 ; 1.235]).

**Tableau XVII.** Vaccination antigrippale après ajustement sur le sexe, le tabagisme en PA et le degré d'obstruction bronchique

Variable	Coefficient $\beta$	p =
Ordonnée à l'origine	-7.7199	0.0103
Groupe BA (référence = BN)	-1.3114	<b>0.0180</b>
VEMS (% théorique)	-0.0186	0.2400
PA	-0.00390	0.7987
Sexe (référence = femme)	-0.2228	0.6964
Age	0.1346	<b>0.0006</b>
<b>N = 142</b>		

Les variables à expliquer suivantes n'étaient pas retenues de manière significative dans les différents modèles réalisés après ajustement sur l'âge, le tabagisme et le degré d'obstruction :

- Allergies naso-conjonctivales
- Présence d'exacerbation
- Réveil dû à une gêne respiratoire
- Echelle d'Epworth
- HAD total
- Echelle de Borg initiale du TM6
- Echelle de Borg finale du TM6
- Echelle de Borg au paroxysme de l'effort (EFX)
- PCO2 de repos en mmHg

## V. Discussion

En analyse multivariée, la BPCO agricole avait comme spécificité dans notre étude, par rapport à la BPCO post tabagique, estimée par le groupe BN :

- une exposition tabagique moindre
- un excès de sifflements
- une diminution atténuée du VEMS
- une normalité de la DLCO

La principale différence en terme de facteurs de risque entre les sujets des groupes BA et BN, mise à part l'exposition agricole (différence constitutionnelle de notre échantillon) était l'exposition tabagique. La BPCO non agricole concernait un échantillon à 90% exposé ou ayant été exposé au tabagisme, ce groupe est donc une représentation satisfaisante de la BPCO post tabagique. La prévalence de la BPCO était similaire dans les deux groupes. Cependant le tabagisme était moins fréquent chez les sujets du groupe BA par rapport aux sujets du groupe BN, avec un OR à 0.30,  $p < 0.0001$ , malgré un mécanisme de dépistage similaire. Deux sujets sur cinq avaient une consommation tabagique estimée à plus de 10 PA dans le groupe BA, mais moins de 20% étaient des fumeurs actifs, soit une exposition moindre, à celle de la population générale. La fréquence des sujets non tabagique du groupe BA était comparable à certaines études antérieures concernant une population agricole [90]. Le tabagisme avait un effet non significatif sur l'altération du VEMS chez les sujets du groupe BA. La BPCO agricole n'a donc qu'une faible dépendance au tabac [51]. Cependant, le tabagisme pourrait jouer un rôle synergique ou additif à l'exposition professionnelle. *A contrario*, la BPCO post tabagique présente une relation dose-effet entre la consommation tabagique et l'altération du VEMS, conclusion retrouvée dans notre étude mais également lors de précédents travaux [91].

La présence de sifflements était significativement plus élevée chez les sujets du groupe BA. Ce symptôme est généralement présent en cas d'asthme plutôt qu'en cas de BPCO. La BPCO agricole semble tendre par certains aspects vers une pathologie asthmatiforme.

La BPCO post tabagique dans les pays développés est fonctionnellement plus sévère que les BPCO secondaires à d'autres étiologies [93]. L'exploration fonctionnelle respiratoire de repos

des patients atteints d'une BPCO agricole était effectivement en faveur d'une maladie fonctionnellement moins sévère que ceux atteints de BPCO post tabagique. La valeur moyenne du VEMS rapportée à la valeur théorique était plus élevée chez les patients du groupe BA par rapport à ceux du groupe BN. Cette tendance était confirmée par le rapport VEMS/CV significativement plus élevé chez les patients du groupe BA par rapport à ceux du groupe BN.

La DLCO des sujets du groupe BA était normale, celle des sujets du groupe BN était diminuée. Cette différence était retrouvée en analyses uni et multivariées, quel que soit le degré d'obstruction bronchique, la DLCO restait moindre chez les sujets du groupe BN. La BPCO agricole pourrait donc être une maladie bronchique plus proximale sans lésion parenchymateuse, comme l'asthme, contrairement à la BPCO post tabagique pourvoyeuse de lésions distales et emphysémateuses. En cas d'asthme sévère, des anomalies peuvent néanmoins affecter les bronches périphériques, mais sans destruction parenchymateuse, contrairement à la BPCO [94]. Les sujets du groupe BN par rapport aux sujets du groupe BA semblaient plus distendus devant l'augmentation de la capacité inspiratoire de repos exprimée en pourcentage de la valeur théorique, cependant la différence significative en analyse univariée, était annihilée après ajustement notamment sur le degré d'obstruction bronchique. Les autres marqueurs habituels de distension (VR, CRF et CPT) n'étaient pas différents en analyses uni ou multivariées entre les deux groupes.

La bronchite chronique est, avec la dyspnée, la principale symptomatologie clinique associée à la BPCO. Sa fréquence dans notre échantillon était statistiquement comparable entre les deux groupes de patients atteints de BPCO. Les valeurs respectives pour les sujets des groupes BA et BN étaient respectivement de 37.3% et 38.7%. Dans notre étude, la survenue de bronchite chronique était linéairement liée à la sévérité de l'altération du VEMS, quelle que soit l'intoxication tabagique sous-jacente. Pour autant l'existence d'une intoxication tabagique augmentait la fréquence de la bronchite chronique. Des conclusions similaires étaient applicables à la présence d'une toux ou d'expectorations chroniques (symptômes définissant la bronchite chronique, et rentrant dans la sémilogie clinique de la BPCO).

La prise en charge des patients dans notre étude n'était pas différente en termes de traitements entre les deux groupes de BPCO. Les comorbidités étaient similaires entre les deux groupes de BPCO, avec des fréquences comparables à celles de la littérature où environ deux tiers des sujets BPCO ont une comorbidité [96]. En terme de prévention, la fréquence de la vaccination

antigrippale était significativement plus élevée chez les sujets du groupe BN, probablement engendrée par une prise en charge différente des patients atteints de bronchites chroniques par leur médecin traitant, en fonction de leur statut tabagique.

La prévalence de la BPCO agricole était de 8.94% après le dépistage de 1 790 producteurs laitiers, dans notre étude préliminaire. Cette prévalence était comparable à celle observée lors de précédentes études, à l'instar de la cohorte de Babbott et al. qui objectivait 9.1% de BPCO agricole dans une population de producteurs laitiers [85]. La prévalence de la BPCO dans le milieu agricole est supérieure à celle observée en population générale. Elle était de 7.5% chez des sujets âgés de 45 ans ou plus dans une étude multicentrique française [86]. L'estimation de la prévalence de la BPCO et de ses étiologies varient en fonction des études. Il existe de nombreux cas de BPCO attribués par excès au tabagisme, Chilvers et al. ont décrit des critères renforçant le lien entre la BPCO et la consommation tabagique [87] :

- une consommation tabagique estimée supérieure à 5 PA
- un rapport VEMS/CVF < 70%
- une symptomatologie de bronchite chronique
- un emphysème radiologique

La présence d'un trouble ventilatoire obstructif est fréquente dans la population générale. L'étude NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) observait 9.1% de sujets non-fumeurs présentant un trouble ventilatoire obstructif sur 4 544 sujets, dont les 4/5<sup>ème</sup> n'étaient pas attribués à de l'asthme [88]. Ces données étaient comparables à celles de l'étude multicentrique BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*), qui recensait 6.6% de sujets atteints d'une BPCO de stade I de la classification du GOLD et 5.6% de stade II parmi les 4 291 sujets non-fumeurs inclus par dépistage systématique, en population générale, chez des sujets âgés de 40 ans et plus [77]. Les sujets de l'étude BOLD présentant des caractéristiques de BPCO lors de l'exploration fonctionnelle respiratoire n'étaient pas tabagiques pour 28% d'entre eux. D'après Lamprecht et al., cette BPCO du sujet non-fumeur serait associée à l'âge, au sexe féminin, à l'exposition professionnelle à des aéro-contaminants, à certaines infections broncho-pulmonaires dans l'enfance, à un faible niveau éducatif, à une diminution de l'IMC et à un antécédent d'asthme [77]. Cette BPCO du sujet non-fumeur est souvent expliquée par une autre exposition, comme l'exposition agricole dans notre étude.

L'agriculteur est exposé à des aéro-contaminants comme des poussières d'origines organiques (végétales ou animales) et non-organiques (essentiellement aux silicates contenus dans les sols). L'exposition aux poussières organiques est généralement pourvoyeuse de réactions allergiques contrairement aux poussières anorganiques, à l'origine de manifestations pulmonaires non allergiques [92]. Différents mécanismes peuvent donc être impliqués au cours de cette exposition professionnelle.

Les différences fonctionnelles d'effort retrouvées lors des analyses univariées étaient probablement secondaires en partie à l'existence d'une distension dynamique à l'effort, corrélée elle-même à l'atteinte obstructive, plus prononcée dans le groupe BN [95]. D'autres facteurs expliquaient cette différence à l'effort comme le tabagisme estimé en PA.

A degré d'obstruction égal, il existait un effet de l'augmentation de la consommation tabagique estimée en PA sur de nombreux marqueurs de capacités d'effort chez les sujets atteints d'une BPCO agricole ou non :

- diminution de la puissance maximale, qu'elle soit exprimée en valeur absolue ou rapportée à la valeur théorique maximale
- diminution de la  $\dot{V}O_{2\max}$  exprimée en pourcentage de la valeur théorique maximale
- diminution de la distance de marche lors du TM6

Par exemple, la diminution de la puissance maximale exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de 0.47% pour chaque PA supplémentaire, soit une diminution de 14.1% pour 30 PA, indépendamment du degré d'obstruction bronchique et de la DLCO. La diminution de la distance de marche au terme du TM6 était conséquente, environ 1 mètre par PA supplémentaire, après également un ajustement sur le degré d'obstruction bronchique et la DLCO.

La distance de marche lors du TM6 plus faible chez les sujets du groupe BA pourrait être en lien avec ses conditions de réalisation. Ce test, très utile, est en effet d'objectivité variable en fonction de ses conditions de réalisation et notamment de la motivation des sujets [73].

Certaines de ces anomalies font de la BPCO agricole une pathologie proche d'un certain phénotype de BPCO du sujet non-fumeur. Par certains aspects, ce trouble ventilatoire obstructif semblait cependant proche d'une pathologie respiratoire « asthmatiforme » :

- La présence de sifflements, plutôt associée à l'asthme, était plus élevée à degré d'obstruction égal chez les sujets atteints d'une BPCO agricole. La majoration de ce symptôme était présente malgré l'ajustement sur le degré d'obstruction bronchique, la consommation tabagique et le sexe. Les deux types de BPCO étaient comparables sur les autres symptômes cliniques, et notamment en termes d'échelles de dyspnée.
- Il semble exister un terrain atopique chez les sujets du groupe BA, avec plus de manifestations naso-conjonctivales et d'antécédents d'asthme que leurs témoins. Ces différences cas-témoins étaient moindres entre les sujets des groupes BN et TN. La BPCO agricole pourrait être favorisée par la présence d'un terrain allergique, comme suggéré depuis longtemps [50]. L'association entre atopie et BPCO agricole a déjà été évoquée. Dans l'étude d'Eduard et al. réalisée sur une cohorte de 4 735 fermiers norvégiens, la BPCO agricole était plus fréquente chez les sujets avec des tests sanguins allergiques positifs [51]. Une association entre BPCO et alvéolite allergique extrinsèque a été évoquée au décours d'études en milieu de production laitière [48]. Des mécanismes immunoallergiques pourraient donc être impliqués dans l'apparition de la BA. L'analyse des données immunologiques de l'étude BALISTIC permettra sans doute de répondre à cette question.

La distinction entre BPCO et asthme n'est pas toujours évidente, notamment en cas d'asthme tardif, où l'histoire clinique n'est pas discriminante. La « *Dutch hypothesis* » défendue par Orie et al. en 1960 et décriée depuis, regroupait l'asthme et la BPCO sous une entité unique, chacune des pathologies étant l'aboutissement d'effets de facteurs de risque sur un terrain génétique prédisposé [89].

L'étiologie principale de la BPCO du sujet non-fumeur est différente en fonction des pays, l'exposition professionnelle pour les pays développés, et l'exposition à la biomasse pour les pays en développement. Le trouble ventilatoire obstructif représenté par la BPCO agricole semblait différent de la BPCO secondaire à la biomasse et plus spécifiquement à la combustion du bois, décrite par Moran-Mendoza et al., laquelle se rapprochait fortement de la BPCO post tabagique. Cette maladie obstructive pulmonaire était associée à de la bronchite chronique, mais présentait également une fréquence importante d'hypertension pulmonaire et



d'emphysème [97]. Dans leur étude, les deux groupes de BPCO étaient comparables sur les aspects cliniques, fonctionnels, radiologiques et anatomopathologiques [97]. Une étude sud-américaine retrouvait des conclusions similaires, avec de plus, un score de qualité de vie HRQL (*Health-Related Quality of Life*) et une mortalité similaires entre les deux groupes [98]. *A contrario*, l'étude américaine de Shavelle et al. en population générale, dans un pays moins exposé à la biomasse objectivait une meilleure survie chez les sujets non-fumeurs et présentant une BPCO, en comparaison à des sujets fumeurs, après stratification sur la classification du GOLD [99].

L'étude des marqueurs inflammatoires sera intéressante, il existe des différences dans les voies et mécanismes inflammatoires impliqués dans l'asthme et la BPCO. L'inflammation est localisée dans l'asthme et systémique dans la BPCO, avec une prédominance de lymphocytes CD8, de neutrophiles, et de macrophages. Les médiateurs de l'inflammation habituels de la BPCO, TNF $\alpha$  et IL-8 seront étudiés [7].

Notre étude ne comportait pas d'analyse génétique, or les interactions entre un génotype et des facteurs exogènes aboutiraient à un phénotype plus ou moins spécifique d'obstruction bronchique, correspondant à de l'asthme ou une BPCO, avec une limite parfois fruste. Certains gènes seraient impliqués dans le déclin du VEMS, la présence d'asthme ou d'anomalies tomodensitométriques à type d'emphysème ou d'épaississement bronchique [100]. Certains gènes seraient communs à l'apparition d'un asthme ou d'une BPCO en cas d'anomalie : TNF $\alpha$ , TGFB1, GSTP1, ADRB2 [100].

Il existait quelques limites à cette étude :

- Il serait plus confortable pour parler de différence en terme d'emphysème d'avoir une tomodensitométrie thoracique, afin d'évaluer radiologiquement la présence de lésions emphysemateuses, mais ce type d'examen n'a pas été prévu dans notre étude.
- L'effectif encore modéré du groupe TN masquait peut-être certaines différences par manque de puissance, lors de la comparaison des quatre groupes.
- Les critères d'inclusion ainsi réalisés regroupaient des patients exposés à la fois au milieu agricole et au tabagisme. La proportion de tabagisme actuel ou passé dans notre échantillon était plus importante que lors de certaines études sur une population a priori équivalente [53]. Il serait intéressant de réaliser dans les futures comparaisons, lorsque les groupes seront plus conséquents, des analyses ne prenant en compte que les

sujets non-fumeurs atteints d'une BPCO agricole, afin d'affiner le phénotype propre de cette pathologie.

Cette BPCO agricole pose des problèmes de classification et des incertitudes concernant la prise en charge. Son degré d'obstruction, en moyenne moins important, et la tendance concernant une conservation de l'IMC, impliquent que la classification du GOLD et l'index de BODE ne sont probablement pas bien adaptés à ce sous-groupe de patients atteints d'une BPCO.

Certaines expositions professionnelles sont des facteurs de risque de développer une BPCO, elles doivent être recherchées et connues. Un interrogatoire précis des patients doit être réalisé, même en cas de tabagisme avéré, afin de mettre en place des mesures de prévention, un traitement voire une demande d'indemnisation, en cas d'exposition professionnelle avérée. Les facteurs de risque de la BPCO agricole doivent encore être précisés. Une étude récente sur 147 producteurs laitiers observait l'activité de fourrage comme facteur de risque spécifique à cette activité professionnelle [101]. L'étude BALISTIC 2 permettra de rechercher d'autres facteurs de risque, et d'autres aspects pourront être étudiés comme la cinétique du VEMS au contact de l'exposition professionnelle ou de son éviction pour les nouveaux retraités.

La BPCO agricole devrait être mieux caractérisée sur d'autres aspects, notamment en termes de fonction vasculaire, d'inflammation systémique, de microbiologie et d'immunologie lors de prochains travaux. L'étude longitudinale BALISTIC 2 pourrait permettre de caractériser la BPCO agricole en termes de stratégies thérapeutiques, de pronostics, d'expositions professionnelles et individuelles.

## **VI. Conclusion**

La BPCO agricole pourrait être une maladie essentiellement bronchique et plus proximale que la BPCO post tabagique, épargnant notamment le parenchyme pulmonaire. Cette conclusion est la résultante essentiellement des explorations fonctionnelles respiratoires de repos, qui retrouvaient une altération marquée de la DLCO en cas de BPCO non agricole, en comparaison à la BPCO agricole. Cette dernière semble par certains aspects, comme la présence de sifflements, un terrain atopique et la conservation de la DLCO proche d'une pathologie asthmatiforme.

## VII. Bibliographie

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 523–532.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
4. Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caesar M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4: 381–395.
5. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
6. Curtis JL, Freeman CM, Hogg JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4: 512–521.
7. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
8. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax* 2007; 62: 237–241.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
10. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1117–1122.
11. 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–S121.
12. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 179–187.
13. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16: 1–100.
14. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.

15. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46s – 53s.
16. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, Nordestgaard BG. 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: 975–981.
17. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G, Celli B, BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 155–161.
18. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 993–1013.
19. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
20. Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 824–833.
21. Kriegsman DMW, Deeg DJH, Stalman WAB. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning; the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J. Clin. Epidemiol.* 2004; 57: 55–65.
22. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
23. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 245–252.
24. Chung KF. The role of airway smooth muscle in the pathogenesis of airway wall remodeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 347–354; discussion 371–372.
25. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, D'Arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, O'Connor CM. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 240–247.
26. Yoshioka A, Betsuyaku T, Nishimura M, Miyamoto K, Kondo T, Kawakami Y. Excessive neutrophil elastase in bronchoalveolar lavage fluid in subclinical emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2127–2132.
27. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–1485.
28. Degano B. Exhaled NO in asthma: still in touch or definitively out of bounds? *Allergy* 2010; 65: 281–282.
29. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 675–679.

30. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; 117: 339S – 45S.
31. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1222–1228.
32. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006 [cited 2014 Aug 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>.
33. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ. Health Glob. Access Sci. Source* 2005; 4: 7.
34. Guidelines for the approach to the patient with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. American Thoracic Society. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1494–1497.
35. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, Stidley C, Melén E, Söderhäll C, Hallberg J, Kull I, Kere J, Svartengren M, Pershagen G, Wickman M, Lange C, Demeo DL, Hersh CP, Klanderman BJ, Raby BA, Sparrow D, Shapiro SD, Silverman EK, Litonjua AA, Weiss ST, Celedón JC. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2599–2608.
36. Marcus EB, MacLean CJ, Curb JD, Johnson LR, Vollmer WM, Buist AS. Reference values for FEV1 in Japanese-American men from 45 to 68 years of age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 1393–1397.
37. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G, Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 787–797.
38. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 738–746.
39. Morgan WK. Industrial bronchitis. *Br. J. Ind. Med.* 1978; 35: 285–291.
40. Whitehead LW, Ashikaga T, Vacek P. Pulmonary function status of workers exposed to hardwood or pine dust. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1981; 42: 178–186.
41. Laraqui Hossini CH, Laraqui Hossini O, Rahhali AE, Verger C, Tripodi D, Caubet A, Curtes JP, Alaoui Yazidi A. [Respiratory risk in carpenters and cabinet makers]. *Rev. Mal. Respir.* 2001; 18: 615–622.
42. Noertjojo HK, Dimich-Ward H, Peelen S, Dittrick M, Kennedy SM, Chan-Yeung M. Western red cedar dust exposure and lung function: a dose-response relationship. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 968–973.

43. Dosman JA, Cotton DJ, Graham BL, Li KY, Froh F, Barnett GD. Chronic bronchitis and decreased forced expiratory flow rates in lifetime nonsmoking grain workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 11–16.
44. Schenker MB. Preventive medicine and health promotion are overdue in the agricultural workplace. *J. Public Health Policy* 1996; 17: 275–305.
45. Tabona M, Chan-Yeung M, Enarson D, MacLean L, Dorken E, Schulzer M. Host factors affecting longitudinal decline in lung spirometry among grain elevator workers. *Chest* 1984; 85: 782–786.
46. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, Heederik D, Tielen MJ, van Schayck CP. Longitudinal changes in bronchial responsiveness associated with swine confinement dust exposure. *Chest* 2000; 117: 1488–1495.
47. Ameille J, Dalphin JC, Descatha A, Pairon JC. [Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease]. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 13S119–S130.
48. Dalphin JC. [Chronic obstructive bronchitis in a fodder farming setting]. *Rev. Mal. Respir.* 1996; 13: 575–581.
49. Dalphin JC, Dubiez A, Monnet E, Gora D, Westeel V, Pernet D, Polio JC, Gibey R, Laplante JJ, Depierre A. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1493–1498.
50. Depierre A, Dalphin JC, Pernet D, Dubiez A, Faucompré C, Breton JL. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax* 1988; 43: 429–435.
51. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest* 2009; 136: 716–725.
52. Enarson DA, Vedal S, Chan-Yeung M. Rapid decline in FEV1 in grain handlers. Relation to level of dust exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 814–817.
53. Chaudemanche H, Monnet E, Westeel V, Pernet D, Dubiez A, Perrin C, Laplante J-J, Depierre A, Dalphin J-C. Respiratory status in dairy farmers in France; cross sectional and longitudinal analyses. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 858–863.
54. Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest* 1989; 95: 1244–1247.
55. Choma D, Westeel V, Dubiez A, Gora D, Meyer V, Pernet D, Polio JC, Madroszyk A, Gibey R, Laplante JJ, Depierre A, Dalphin JC. [Respective influence of occupational and personal factors on respiratory function in dairy farmers]. *Rev. Mal. Respir.* 1998; 15: 765–772.
56. Roussel S, Reboux G, Dalphin J-C, Bardonnnet K, Millon L, Piarroux R. Microbiological evolution of hay and relapse in patients with farmer's lung. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61: e3.
57. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671–675.
58. Donaldson GC, Seemungal T a. R, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.

59. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1041–1053.
60. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743.
61. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1194–1200.
62. Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson AH, Sayre J, Rokaw S. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease: XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1209–1217.
63. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1024–1033.
64. Bell ML, Davis DL, Fletcher T. A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: the role of influenza and pollution. *Environ. Health Perspect.* 2004; 112: 6–8.
65. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 665–673.
66. 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: 1109–1114.
67. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AMB, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
68. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravitlles M, Aldington S, Beasley R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 188–207.
69. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
70. Société de Pneumologie de Langue Française. [Recommendation for the clinical practice management of COPD]. *Rev. Mal. Respir.* 2010; 27: 522–548.
71. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 250–255.
72. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1384–1387.
73. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, Jardim J, Lopez MV, Marin JM, Montes de Oca M, Pinto-Plata V, Aguirre-Jaime A, Six Minute Walk Distance Project (ALAT). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 150–156.



74. Biron E, Carré P, Chanez P, Crestani B, Cretin C, Dautzenberg B, Eichler B, Godard P, Grignet J-P, Grillet Y, Housset B, Huchon G, Jouniaux V, Lemaitre N, Muir J-F, Orvoen Frija E, Pairon J-C, Parlange E, Piperno D, Roche N, Roussel J-C, Stoeber A, Tillie Leblond I, Trébuchon F, Valdes L. [A operational plan on behalf of chronic obstructive bronchopneumopathy. 2005-2010. Knowledge, prevention and improved management of COBP]. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23 Spec No 3: 8S9–8S55.
75. Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, Chiappa GR, Siqueira ACB, Bravo DM, Ferreira LF, Neder JA. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O<sub>2</sub> delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax* 2010; 65: 588–593.
76. Monsó E, Riu E, Radon K, Magarolas R, Danuser B, Iversen M, Morera J, Nowak D. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking animal farmers working inside confinement buildings. *Am. J. Ind. Med.* 2004; 46: 357–362.
77. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA, BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763.
78. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
79. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
80. Perez T, Burgel P-R. [Towards an evaluation of quality of life in routine practice in COPD patients?]. *Rev. Mal. Respir.* 2010; 27: 414–416.
81. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2021–2031.
82. Aguilaniu B, Maitre J, Diab S, Perrault H, Péronnet F. Detection of disturbances in pulmonary gas exchanges during exercise from arterialized earlobe PO<sub>2</sub>. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011; 177: 30–35.
83. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB, Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 387–398.
84. Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Williams & Wilkins; 1999.
85. Babbott FL, Gump DW, Sylwester DL, MacPherson BV, Holly RC. Respiratory symptoms and lung function in a sample of Vermont dairymen and industrial workers. *Am. J. Public Health* 1980; 70: 241–245.
86. Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenègre A, Neukirch F, Giordanella J-P, Huchon G. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1227–1233.

87. Chilvers ER, Lomas DA. Diagnosing COPD in non-smokers: splitting not lumping. *Thorax* 2010; 65: 465–466.
88. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Med.* 2005; 118: 1364–1372.
89. Orie NG, Sluiter HJ, de VRIES null, Witkop J. [Asthma and bronchitis as complications of pulmonary diseases]. *Belg. Tijdschr. Geneesk.* 1960; 16: 509–527.
90. Respiratory health hazards in agriculture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: S1–S76.
91. Lange P, Groth S, Nyboe GJ, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 811–816.
92. Lamprecht B, Schirnhofer L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am. J. Ind. Med.* 2007; 50: 421–426.
93. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* 2006; 61: 1043–1047.
94. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 240–243; discussion 243–244.
95. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 770–777.
96. Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22: 464–469.
97. Moran-Mendoza O, Pérez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 1092–1098.
98. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, Mayar ME. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 393–397.
99. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 137–148.
100. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman GH. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1588–1594.
101. Jouneau S, Boché A, Brinchault G, Fekete K, Guillot S, Bayat S, Desrues B. On-site screening of farming-induced chronic obstructive pulmonary disease with the use of an electronic mini-spirometer: results of a pilot study in Brittany, France. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2012; 85: 623–630.

## **VIII. Annexes**

## 1. Questionnaire FEMASAC

Code inclusion\* |\_\_|\_\_|



Patient n° |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|\_\_| (code inclusion suivi du numéro d'inclusion par ordre chronologique)

Date de la visite de screening : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| 201|\_\_|

Lieu de la visite de screening : .....

# BALISTIC

**B**PCO EN MILIEU RURAL : DEPI**S**TAGE,  
CARAC**T**ERISATION ET CONST**I**TUTION D'UNE  
**C**OHORTE

***Questionnaire médical de screening - FEMASAC***

***Cette première page est réservée aux enquêteurs et vous n'avez pas à la remplir.***

***Commencez le remplissage du questionnaire page suivante.***

\* BA : BPCO Agricole  
BN : BPCO Non agricole

TA : Témoin Agricole  
TN : Témoin Non agricole

## 1. IDENTIFICATION DU PATIENT ET DONNEES DEMOGRAPHIQUES

[illegible][illegible]

Prénom : \_\_\_\_\_

Date de naissance :   |\_|\_|  |\_|\_|  |\_|\_|\_|\_|                    Age   |\_|

Numéro Sécurité Sociale : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Adresse actuelle

N : 

--	--	--

 Rue : .....

Complément d'adresse : .....

Code postal : |\_|\_|\_|\_|\_|      Localité : .....

Numéro de téléphone : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| ou |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

 Si vous avez moins de 40 ans et plus de 74 ans, vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite du questionnaire.

Sexe ☐ Homme

☐ Femme

 ***Si vous êtes enceinte, vous n'êtes pas obligée de remplir la suite du questionnaire.***

## 2. IDENTIFICATION DU MEDECIN TRAITANT

☐ GENERALISTE

Nom : ..... Prénom .....

Adresse : .....

☐ SPECIALISTE PNEUMOLOGUE EVENTUEL

Nom : ..... Prénom .....

Adresse : .....

Autorisation d'information des résultats au médecin traitant

☐ OUI☐ NON

### 3. PROFESSION

**3.1. Exercez-vous ou avez-vous exercé la profession d'agriculteur (*ne pas tenir compte des éventuelles années passées dans la ferme familiale*) ?** NON ☐ OUI ☐

**3.2. Si *OUI*, quelle est (ou quelle était) votre activité agricole principale ?**

Producteur laitier ☐

Autre : .....

Céréaliér ☐

Eleveur bovin ☐

**3.3. Si NON, quelle est (ou quelle était) votre profession ?**

## 4. FACTEURS DE RISQUE

### 4.1. ANTECEDENTS MEDICAUX

4.1.1. Avez-vous fait (ou avez-vous) une maladie respiratoire ? NON ☐ OUI ☐

**Si OUI**, laquelle ? En quelle année ? Depuis combien d'années ?

Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) ☐

(poumon de fermier, maladie des  
éleveurs d'oiseaux, autres PHS)

Asthme ☐

Dilatation des bronches ☐

Autre(s) ; précisez ☐

.....  
.....

4.1.2. Avez-vous fait (ou avez-vous) une maladie cardiaque ou vasculaire ?

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI**, laquelle ? .....


En quelle année ?      Depuis combien d'années ?

4.1.3. Etes-vous actuellement atteint d'une maladie grave (cancer..) ou d'une maladie chronique ?

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI**, laquelle ? .....

Depuis combien d'années ?

 **Si vous avez une pneumopathie d'hypersensibilité (maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux, ...), vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite de ce questionnaire.**

### 4.2. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

4.2.1. Prenez-vous actuellement des médicaments ?

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI**, lequel (lesquels) et pour quelle(s) pathologie(s) ?

.....  
.....  
.....

4.2.2. Prenez-vous actuellement un médicament contenant de la cortisone par la bouche ou en injection (ne comptez pas les sprays ou les aérosols) ?

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI**, lequel ?

.....

 **Si vous prenez un médicament contenant de la cortisone ou un immunosuppresseur, vous n'êtes pas obligé(e) de remplir la suite de ce questionnaire.**

### 4.3. HABITUDES TABAGIQUES

4.3.1. Fumez-vous ou avez-vous fumé antérieurement ?

NON ☐ OUI ☐

 Si vous répondez "Non" à la question, passez directement à la question 4.3.3.

Si OUI,

A quel âge avez-vous commencé ?

|\_|\_|

Actuellement ou avant d'arrêter de fumer, combien fumez ou fumiez-vous en moyenne de :

- cigarettes par jour

|\_|\_|

- cigarillos par jour

|\_|\_|

- cigares par semaine

|\_|\_|

- tabac à pipe par semaine

|\_|\_|

4.3.2. Si vous avez arrêté de fumer, depuis combien de temps ?

|\_|\_| an(s)

Si moins d'1 an, |\_|\_| mois

4.3.3. Si vous n'avez jamais fumé, y a-t-il, dans votre entourage familial ou professionnel proche, des personnes fumant régulièrement (tous les jours) en votre présence ?

NON ☐ OUI ☐

Si OUI, depuis combien d'années ?

|\_|\_|

**A remplir par l'enquêteur**

4.3.4. Nombre de paquets/année

|\_|\_|

**Merci d'avoir répondu à ce questionnaire !**

Nom de l'enquêteur : .....



## Synthèse screening

*A remplir par l'enquêteur*

1. Patient exclu ☐

Profession : A – AA - N

Tabac\* : NF – EF – FA PA |\_|\_|\_|

### Motifs :

Profession	<input type="checkbox"/>	Traitement	<input type="checkbox"/>
Age	<input type="checkbox"/>	Refus	<input type="checkbox"/>
Grossesse	<input type="checkbox"/>	Impossibilité réalisation examen	<input type="checkbox"/>
Maladie	<input type="checkbox"/>	exclu après EFR	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>		

Précisez.....

2. Patient incluable ☐

A ☐  
N ☐

3. Spirométrie

<input type="checkbox"/>	BA	Sexe  _	Age  _ _	Tabac* : NF – EF – FA	PA  _ _ _
<input type="checkbox"/>	BN	Sexe  _	Age  _ _	Tabac* : NF – EF – FA	PA  _ _ _
<input type="checkbox"/>	TA	Sexe  _	Age  _ _	Tabac* : NF – EF – FA	PA  _ _ _
<input type="checkbox"/>	TN	Sexe  _	Age  _ _	Tabac* : NF – EF – FA	PA  _ _ _

\* Enquêteur : Entourez la bonne réponse et insérez le nombre de PA chez les fumeurs et ex-fumeurs.

## Synthèse à remplir par le

**MEDECIN TRAITANT**



**Patient incluable :**

**Poids** : |\_|\_|\_| kg

**Taille** : |\_|\_|\_| cm

Accord patient pour éventuelle participation à l'étude : OUI ☐ NON ☐

**Patient exclu :**

Asthme	<input type="checkbox"/>
Maladie grave (espérance de vie < 1an)	<input type="checkbox"/>
Médicaments (corticoïdes, immunosuppresseur)	<input type="checkbox"/>
Grossesse	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

.....  
.....  
.....

## 2. Questionnaire médical

Code inclusion\* |\_\_|\_\_|

Patient n° |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

Date de la visite : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| 201|\_\_|

**BALISTIC**

**B**PCO EN MILIEU RURAL**AL** :

DEP**I**S**T**AGE, CARAC**T**ERISATION ET

CON**S**TITUTION D'UNE **C**OHORTE

*Visite initiale – Questionnaire médical*

\* BA : BPCO Agricole  
BN : BPCO Non agricole

TA : Témoin Agricole  
TN : Témoin Non agricole

## 1. IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom :     
2 premières lettres du nom

Prénom :     
3 premières lettres du prénom

Date de naissance :

Sexe ☐ Homme

☐ Femme

Consentement patient reçu :

☐ Oui

Date :  /  /

Signature du Médecin :

☐ Non

Commentaires : .....

.....  
.....

## 2. IDENTIFICATION DU MEDECIN TRAITANT

### ☐ GENERALISTE

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....  
.....

### ☐ SPECIALISTE PNEUMOLOGUE (Le cas échéant)

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....  
.....

## 3. FACTEURS DE RISQUE

### 3.1. ANTECEDENTS PERSONNELS

- |                      |                              |                              |                                      |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| • Asthme             | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | ne sait pas <input type="checkbox"/> |
| • Rhume des foins    | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | ne sait pas <input type="checkbox"/> |
| • Dermatite atopique | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | ne sait pas <input type="checkbox"/> |

### 3.2. TABAC

- |  |                |   |                                     |   |
|--|----------------|---|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Ancien fumeur   | année de début | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | année de fin                        | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| <input type="checkbox"/> Fumeur actuel   | année de début | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | nombre moyen de cigarettes par jour | <input type="text"/> <input type="text"/>   |
| <input type="checkbox"/> N'a jamais fumé |                |   | nombre moyen de cigarettes par jour | <input type="text"/> <input type="text"/>   |

Questionnaire professionnel rempli ☐ \*

\* Cette case doit être obligatoirement cochée

## 4. SYMPTOMES EN ETAT STABLE

### 4.1. TOUX ET / OU EXPECTORATION CORRESPONDANT A UNE BRONCHITE CHRONIQUE\* :

OUI ☐ NON ☐

**Si oui : Crises de sifflements thoraciques ? :**

OUI ☐ NON ☐

### 4.2. DYSPNEE

- Echelle MRC : Score :

- 0 : Essoufflé seulement pour des efforts intenses
- 1 : Essoufflé en hâtant le pas ou en montant une légère côte
- 2 : Marche sur terrain plat plus lentement que les sujets de son âge  
**ou** doit s'arrêter en marchant à son rythme sur terrain plat
- 3 : Doit s'arrêter après 100 m ou quelques minutes de marche
- 4 : Trop essoufflé pour sortir de la maison

- Baseline Dyspnea Index : (merci de compléter l'annexe n°2 puis de reporter le score ici)

Handicap fonctionnel :

Amplitude de l'activité :

Amplitude de l'effort :

**Total** :

## 5. EXACERBATION

### 5.1. ANTECEDENTS D'EXACERBATION

oui ☐ non ☐

Nombre d'exacerbations (caractérisées par au moins 1 des items listés au paragraphe 5.2)  
dans l'année précédente :

exacerbations

Dont :  Traités exclusivement en ambulatoire avec consultation en urgence.

et / ou AB oui ☐

et / ou corticoïdes oui ☐

Traités en hospitalisation, sans assistance ventilatoire.

Traités en hospitalisation, avec assistance ventilatoire.

### 5.2. SYMPTOMES APPARUS OU MAJORES (pendant au moins 48h) :

- Toux ☐
- Expectoration (volume) ☐
- Purulence de l'expectoration ☐
- Sibilants ☐
- Dyspnée ☐

## 6. NEZ

- Existence de symptômes rhino-sinusiens : oui ☐ non ☐  
Si oui, précisez :
  - Obstruction chronique ☐
  - Rhinorrhée chronique ☐
  - Anosmie ☐
- Symptômes :
  - Saisonniers ☐
  - Per annuels ☐

## 7. CO-MORBIDITES CONNUES

### Définition :

Maladie chronique (en dehors de la BPCO) diagnostiquée et nécessitant un traitement au long cours.

Oui ☐ Non ☐

### Précisez :

- HTA oui ☐ non ☐
- Cardiopathie ischémique oui ☐ non ☐
- Insuffisance cardiaque oui ☐ non ☐
  - Si oui (origine):
    - rythmique ☐
    - valvulaire ☐
    - ischémique ☐
    - non connue ☐
- Diabète oui ☐ non ☐
- Dyslipidémie oui ☐ non ☐
- Ostéoporose traitée oui ☐ non ☐
  - Si oui,
    - fracturaire oui ☐ non ☐
    - non fracturaire oui ☐ non ☐
- Polyarthrite rhumatoïde oui ☐ non ☐
- Impotence fonctionnelle d'origine articulaire oui ☐ non ☐
- Reflux gastro-oesophagien oui ☐ non ☐
- Syndrome d'apnées obstructives du sommeil oui ☐ non ☐
  - Si oui, Diagnostiquée avec indication appareillage oui ☐ non ☐
- Pathologie relevant de la psychiatrie oui ☐ non ☐
- Cancer bronchique oui ☐ non ☐
  - Si oui, date du premier diagnostic |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|
- Activités physiques : questionnaire rempli oui ☐ non ☐

•Autres maladies chroniques (précisez): .....  
.....

## 8. TRAITEMENT USUEL

**Enquêteur : Joignez une copie de l'ordonnance du patient ou notez en Annexe n°1 tous les médicaments pris par le sujet et remplissez secondairement les paragraphes 8.1 et 8.2.**

### 8.1. TRAITEMENT(S) RESPIRATOIRE(S) AU LONG COURS

oui ☐

non ☐

#### Inhalés

- Bêta<sub>2</sub> courte durée ☐
- Bêta<sub>2</sub> longue durée ☐
- Bêta<sub>2</sub> longue durée + corticoïde ☐
- Anticholinergique courte durée ☐
- Anticholinergique longue durée ☐
- Théophylline ☐
- Corticostéroïde inhalé ☐

#### Per os

- Corticostéroïde oral au long cours\* ☐  
si oui, posologie moyenne ..... en mg
- Antileucotriènes ☐
- Rofluminast ☐

#### Vaccins

- Vaccin anti-grippal ☐
- Vaccin anti-pneumococcique ☐

#### Autres

- Oxygénothérapie de longue durée ☐
- VI ☐
- VNI ☐
- Kinésithérapie ☐
- Réhabilitation antérieure ☐
- Programme d'éducation ☐

### 8.2. TRAITEMENT(S) EXTRA-RESPIRATOIRE(S) EN COURS

oui ☐

non ☐

- IEC ☐
- Bêta bloquants ☐
- Sartans/ARA2 ☐
- Diurétiques ☐
- Antiagrégants (aspirine) ☐
- Antiagrégants (autres) ☐
- Statines ☐
- Anti-arythmiques ☐
- Anticoagulants ☐
- Anxiolytiques ☐
- Antidépresseurs ☐
- Hypnotiques ☐
- Traitement de biothérapie ☐
- Autres traitements pertinents ☐  
Précisez : .....

[illegible]

### BASELINE DYSPNEA INDEX

Cochez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.

Les activités habituelles correspondent aux tâches de la vie quotidienne, à l'entretien et au nettoyage du logement, aux travaux d'entretien de la cour et de jardinage, aux courses, etc.

#### 1. Handicap fonctionnel :

Degré 4	<input type="checkbox"/>	<i>Aucun handicap.</i> Capable d'effectuer les activités et les occupations habituelles sans manquer de souffle.
Degré 3	<input type="checkbox"/>	<i>Léger handicap.</i> Handicap marqué lors d'au moins une activité, mais aucune des activités n'étant complètement abandonnée. Réduction des activités professionnelles <i>ou</i> de la vie courante, que le manque de souffle provoque légèrement ou de façon non évidente.
Degré 2	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap modéré.</i> Le patient a dû changer d'emploi <i>et/ou</i> abandonner au moins une de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
Degré 1	<input type="checkbox"/>	<i>Grave handicap.</i> Le patient est incapable de travailler <i>ou</i> a dû abandonner la plupart ou l'intégralité de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
Degré 0	<input type="checkbox"/>	<i>Très grave handicap.</i> Le patient est incapable de travailler <i>et</i> a dû abandonner la plupart ou l'intégralité de ses activités habituelles suite à ses problèmes de manque de souffle.
W	<input type="checkbox"/>	<i>Niveau indéterminé.</i> Le manque de souffle handicape le patient, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations ne permettent pas de catégoriser le handicap.
X	<input type="checkbox"/>	<i>Inconnu.</i> Pas d'information disponible sur le handicap.
Y	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap provoqué par des causes autres que le manque de souffle.</i> Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

Exemples d'activités limitées : .....

.....

.....

.....



Cochez une réponse

**2. Amplitude de l'activité :**

Degré 4	<input type="checkbox"/>	<i>Extraordinaire.</i> Devient essoufflé lors d'activités extraordinaires telles que le fait de porter des charges lourdes sur une surface plane, de monter une côte avec des charges plus légères ou de courir. Pas d'essoufflement lors de tâches ordinaires
Degré 3	<input type="checkbox"/>	<i>Importante.</i> Devient essoufflé lors d'activités importantes telles que le fait de monter une forte côte, plus de trois étages par l'escalier ou de porter une charge modérée sur une surface plane.
Degré 2	<input type="checkbox"/>	<i>Moyenne.</i> Devient essoufflé lors d'activités modérées ou d'intensité moyenne telles que le fait de monter une côte de déclivité moyenne, moins de trois étages par l'escalier ou de porter une charge légère sur une surface plane.
Degré 1	<input type="checkbox"/>	<i>Légère.</i> Devient essoufflé lors d'activités légères telles que le fait de marcher sur une surface plane, de se laver ou de rester en position debout.
Degré 0	<input type="checkbox"/>	<i>Aucune activité.</i> Est au repos, en position assise ou couchée.
W	<input type="checkbox"/>	<i>Niveau indéterminé.</i> L'essoufflement handicape le patient lors de ses activités, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations ne permettent pas de catégoriser le handicap.
X	<input type="checkbox"/>	<i>Inconnu.</i> Pas d'information disponible sur les limites de l'amplitude des activités.
Y	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement.</i> Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

Cochez une réponse décrivant le mieux la manière dont l'affection respiratoire influe sur la vie quotidienne du patient / de la patiente.

### **3. Amplitude de l'effort :**

Degré 4	<input type="checkbox"/>	<i>Extraordinaire.</i> Devient essoufflé uniquement au cours du plus grand effort possible. Pas d'essoufflement au cours d'un effort normal.
Degré 3	<input type="checkbox"/>	<i>Importante.</i> Devient essoufflé au cours d'efforts importants mais non maximaux. Les tâches sont réalisées sans pause sauf pour les tâches demandant un effort extraordinaire, réalisées alors avec pauses.
Degré 2	<input type="checkbox"/>	<i>Moyenne.</i> Devient essoufflé au cours d'efforts moyens. Les tâches sont réalisées avec des pauses intermittentes et demandent plus de temps que pour une personne normale.
Degré 1	<input type="checkbox"/>	<i>Faible.</i> Devient essoufflé au cours d'un effort léger. Les tâches requérant peu d'efforts ou les tâches plus difficiles sont exécutées avec des pauses intermittentes et demandent plus de temps (50 à 100%) que pour une personne normale.
Degré 0	<input type="checkbox"/>	<i>Aucun effort.</i> Est essoufflé au repos, en position assise ou couchée.
W	<input type="checkbox"/>	<i>Niveau indéterminé.</i> L'essoufflement restreint la capacité du patient à fournir des efforts, mais son niveau ne peut être spécifié. Les informations ne permettent pas de catégoriser le handicap.
X	<input type="checkbox"/>	<i>Inconnu.</i> Pas d'information disponible sur la limitation des efforts.
Y	<input type="checkbox"/>	<i>Handicap provoqué par des causes autres que l'essoufflement.</i> Par exemple, problème musculo-squelettique ou douleur dans la poitrine.

Exemples d'efforts concernés : .....

.....

.....

.....

Baseline Dyspnea Index : **Total :** | | | / 12

**Merci d'avoir rempli ce questionnaire.**

### 3. Auto-questionnaire

Code inclusion\* |\_\_|\_\_|

Patient n° |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_|

Date de la visite : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| 201|\_\_|

**BALISTIC**

**B**PCO EN MILIEU RURAL**AL** :

DEP**IS**TAGE, CARAC**T**ERISATION ET

CONST**I**TUTION D'UNE **C**OHORTE

*Visite initiale – Auto-questionnaire*

\* BA : BPCO Agricole  
BN : BPCO Non agricole

TA : Témoin Agricole  
TN : Témoin Non agricole

## 1. SIFFLEMENTS – ASTHME - ALLERGIES

### 1.1. SIFFLEMENTS

**1.1.1. Avez-vous eu des sifflements dans la poitrine, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** NON ☐ OUI ☐

***Si OUI :***

**1.1.1.1. Avez-vous eu été essoufflé(e), même légèrement, quand vous aviez ces sifflements ?** NON ☐ OUI ☐

**1.1.1.2. Avez-vous eu ces sifflements quand vous n'étiez pas enrhumé(e) ?** NON ☐ OUI ☐

**1.1.2. Avez-vous déjà eu des sifflements dans la poitrine à un moment quelconque de votre vie ?** NON ☐ OUI ☐

**1.1.3. Vous êtes-vous réveillé(e) avec une sensation de gêne respiratoire, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** NON ☐ OUI ☐

### 1.2. ASTHME

**1.2.1. Avez-vous eu une crise d'essoufflement, au repos, pendant la journée, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** NON ☐ OUI ☐

**1.2.2. Avez-vous eu une crise d'essoufflement après un effort intense, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** NON ☐ OUI ☐

**1.2.3. Avez-vous été réveillé(e) par une crise d'essoufflement, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ?** NON ☐ OUI ☐

**1.2.4. Avez-vous déjà eu des crises d'essoufflement au repos avec des sifflements dans la poitrine ?** NON ☐ OUI ☐

**1.2.5. Avez-vous déjà eu de l'asthme ?** NON ☐ OUI ☐

***👉 Si Non, passez à la partie 1.3 : Allergies Personnelles***

**1.2.5.1. Cela a-t-il été confirmé par un médecin ?** NON ☐ OUI ☐

**1.2.5.2. A quel âge avez-vous eu votre dernière crise d'asthme?** |\_\_|\_\_| ans

**1.2.5.3. Pendant quels mois de l'année avez-vous habituellement des crises d'asthme?**  
Printemps ☐ Été ☐ Automne ☐ Hiver ☐

**1.2.5.4. Avez-vous eu une crise d'asthme dans les 12 derniers mois ?**  
NON ☐ OUI ☐

***Si OUI :*** Combien de crises avez-vous eues dans les 12 derniers mois

|\_\_|\_\_| crises

**1.2.5.5. Prenez-vous actuellement des médicaments pour l'asthme**

(y compris produits inhalés, aérosols, comprimés) ?

NON ☐ OUI ☐

### 1.3. ALLERGIES PERSONNELLES

**1.3.1. Avez-vous déjà eu des allergies nasales, y compris le « rhume des foins » ?**

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI :**

**1.3.1.1. Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.1.2. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu le nez bouché ou le nez qui coulait en dehors de tout rhume ou état grippal ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.2. Avez-vous déjà eu de l'eczéma ou d'autres allergies de la peau ?**

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI :**

**1.3.2.1. Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.2.2. Dans les 12 derniers mois, avez-vous eu de l'eczéma ou d'autres allergies de la peau ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.3. Etes-vous allergique aux piqûres d'insectes ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.4. Avez-vous déjà eu une conjonctivite ?**

NON ☐ OUI ☐

**Si OUI :**

**1.3.4.1. Le diagnostic a-t-il été confirmé par un médecin ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.4.2. Dans les 12 derniers mois, vous est-il arrivé d'avoir les yeux larmoyants, qui piquaient ou qui brûlaient, en dehors de tout état grippal ?**

NON ☐ OUI ☐

**1.3.5. Avez-vous déjà eu des difficultés pour respirer, un œdème et/ou une éruption après avoir pris des médicaments ?**

NON ☐ OUI ☐

### 1.4. ALLERGIES DANS LA FAMILLE

**1.4.1. Combien de frères avez-vous (ou aviez-vous) ?**

|\_|\_|



**Si vous n'avez aucun frère, passez à la question 1.4.2.**

**1.4.1.1. Combien de frères plus âgés que vous ?**

|\_|\_|

**1.4.1.2. Combien de frères plus jeunes que vous ?**

|\_|\_|

**1.4.1.3. Combien de frères ont déjà eu de l'asthme ?**

|\_|\_|

**1.4.1.1. Combien d'autres frères ont eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?**

|\_|\_|

1.4.2. Combien de sœurs avez-vous (ou aviez-vous) ?

|\_|\_|



***Si vous n'avez aucune sœur, passez à la question 1.4.3.***

1.4.1.1. Combien de sœurs plus âgées que vous ?

|\_|\_|

1.4.1.2. Combien de sœurs plus jeunes que vous ?

|\_|\_|

1.4.1.3. Combien de sœurs ont déjà eu de l'asthme ?

|\_|\_|

1.4.1.1. Combien d'autres sœurs ont eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?

|\_|\_|

1.4.3. Est-ce que votre mère a déjà eu de l'asthme ?    NON ☐    OUI ☐    Ne sait pas ☐

1.4.4. Est-ce que votre mère a déjà eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?

NON ☐    OUI ☐    Ne sait pas ☐

1.4.5. Est-ce que votre père a déjà eu de l'asthme ?    NON ☐    OUI ☐    Ne sait pas ☐

1.4.6. Est-ce que votre père a déjà eu de l'eczéma, une allergie de la peau, une allergie nasale ou le rhume des foins ?

NON ☐    OUI ☐    Ne sait pas ☐

1.4.7. Avez-vous partagé régulièrement votre chambre à coucher avec un ou des enfant(s) plus âgé(s) que vous avant l'âge de 5 ans ?

NON ☐    OUI ☐    Ne sait pas ☐

1.4.8. Etes-vous allé(e) à l'école, dans une garderie, ou à la crèche, avec d'autres enfants avant l'âge de 5 ans ?


NON ☐    OUI ☐    Ne sait pas ☐

## 2. TOUX / EXPECTORATION

2.1 Avez-vous été réveillé(e) par une quinte de toux, à un moment quelconque, dans les 12 derniers mois ? NON ☐ OUI ☐

2.2 Toussez-vous habituellement en vous levant, en hiver ? NON ☐ OUI ☐

2.3 Toussez-vous habituellement pendant la journée ou la nuit, en hiver ? NON ☐ OUI ☐


 **Si Non, passez à la question 2.4**

2.3.1 **Si oui**, tousez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ? NON ☐ OUI ☐

2.3.2 **Si oui**, depuis combien d'années ? |\_|\_| années

2.4 Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine en vous levant, en hiver ? NON ☐ OUI ☐

2.5 Avez-vous habituellement des crachats provenant de la poitrine pendant la journée ou la nuit, en hiver ? NON ☐ OUI ☐

 **Si Non, passez à la partie 3 : « Dyspnée »**

2.5.1 **Si oui**, crachez-vous comme cela presque tous les jours pendant 3 mois de suite chaque année ? NON ☐ OUI ☐

2.5.2 **Si oui**, depuis combien d'années ? |\_|\_| années

## 3. DYSPNEE

3.1 Vous sentez-vous essoufflé(e) ? NON ☐ OUI ☐

*Si oui, pour quelle raison ? .....*

3.2 Etes-vous essoufflé(e) en marchant vite en terrain plat, ou en montant une côte légère à un pas normal ? NON ☐ OUI ☐

3.3 Etes-vous essoufflé(e) quand vous marchez avec d'autres gens de votre âge en terrain plat ? NON ☐ OUI ☐

3.4 Vous arrive-t-il de vous arrêter pour reprendre votre souffle quand vous marchez à votre propre allure en terrain plat ?

NON ☐ OUI ☐

## ANNEXE N° 1

### ECHELLE D'EPWORTH POUR L'EVALUATION DE LA SOMNOLENCE

Dans les 8 circonstances suivantes, avez-vous un risque de vous endormir dans la journée ?

- Si ce risque est inexistant : cochez 0
- Si ce risque est minime : cochez 1
- Si ce risque est modéré : cochez 2
- Si ce risque est important : cochez 3

**Exemple :**

***Si le risque de vous endormir « assis en lisant un livre ou le journal » est modéré : cochez 2***

- |   |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1) Assis en lisant un livre ou le journal   | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 2) En regardant la télévision   | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 3) Assis, inactif, dans un lieu public<br>(cinéma, théâtre, salle d'attente)                      | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 4) Si vous êtes passager d'une voiture<br>pour un trajet d'une heure                              | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 5) En étant allongé après le repas de midi<br>lorsque les circonstances le permettent             | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 6) En étant assis, en parlant avec quelqu'un  | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 7) En étant assis, après un repas sans boisson alcoolisée   | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 8) En étant au volant de la voiture, au cours d'un arrêt<br>de la circulation de quelques minutes | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |

**TOTAL :**



## ANNEXE N° 2 - ECHELLE HAD

Pourquoi ces questions ?

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et **soulignez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.**

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire, votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longue et méditée.

<b>A Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b> 3 La plupart du temps 2 Souvent 1 De temps en temps 0 Jamais	<b>D J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b> 3 Presque toujours 2 Très souvent 1 Parfois 0 Jamais
<b>D Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b> 0 Oui, tout autant 1 Pas autant 2 Un peu seulement 3 Presque plus	<b>A J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b> 0 Jamais 1 Parfois 2 Assez souvent 3 Très souvent
<b>A J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b> 3 Oui, très nettement 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave 1 Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 0 Pas du tout	<b>D Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b> 3 Plus du tout 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 0 J'y prête autant d'attention que par le passé
<b>D Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b> 0 Autant que par le passé 1 Plus autant qu'avant 2 Vraiment moins qu'avant 3 Plus du tout	<b>A J'ai la bougeotte et n'arrive plus à tenir en place</b> 3 Oui, c'est tout à fait le cas 2 Un peu 1 Pas tellement 0 Pas du tout
<b>A Je me fais du souci</b> 3 Très souvent 2 Assez souvent 1 Occasionnellement 0 Très occasionnellement	<b>D Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b> 0 Autant qu'avant 1 Un peu moins qu'avant 2 Bien moins qu'avant 3 Presque jamais
<b>D Je suis de bonne humeur</b> 3 Jamais 2 Rarement 1 Assez souvent 0 La plupart du temps	<b>A J'éprouve des sensations soudaines de panique</b> 3 Vraiment très souvent 2 Assez souvent 1 Pas très souvent 0 Jamais
<b>A Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b> 0 Oui, quoi qu'il arrive 1 Oui, en général 2 Rarement 3 Jamais	<b>D Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision</b> 0 Souvent 1 Parfois 2 Rarement 3 Très rarement

Score HAD\* :   | Score Anxiété\* :   | Score Dépression\* :

\* Enquêteur : Reportez le score en vous servant de la grille spécifique de cotation HAD.

## ANNEXE N° 3

*Cette page est à remplir par l'enquêteur.*

*Enquêteur : Reportez le score en utilisant la grille spécifique de cotation QSG*

### **QUESTIONNAIRE DU SAINT GEORGE'S HOSPITAL**

*(5 pages suivantes à remplir)*

Questionnaire complété :    Oui ☐    Non ☐

- Symptômes : .....
- Activité : .....
- Impact : .....
- Total : .....

## 1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir **AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS**  
(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?					
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?					
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e)?					
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine?					
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?	<b>Plus de 3 crises</b> <input type="checkbox"/> <b>3 crises.....</b> <input type="checkbox"/> <b>2 crises.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 crise.....</b> <input type="checkbox"/> <b>Aucune crise.....</b> <input type="checkbox"/>				
(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)					
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible?	<b>Une semaine ou plus ....</b> <input type="checkbox"/> <b>3 jours ou plus.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 ou 2 jours .....</b> <input type="checkbox"/> <b>Moins d'une journée.....</b> <input type="checkbox"/>				
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire?	<b>Aucune journée.....</b> <input type="checkbox"/> <b>1 ou 2 jours .....</b> <input type="checkbox"/> <b>3 ou 4 jours .....</b> <input type="checkbox"/> <b>Presque tous les jours..</b> <input type="checkbox"/> <b>Tous les jours .....</b> <input type="checkbox"/>				
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?	<b>oui.....</b> <input type="checkbox"/> <b>non.....</b> <input type="checkbox"/>				

---

## 2ème PARTIE

---

**SECTION 1**    *Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.*

### QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème..... ☐
- Cela me pose pas mal de problèmes..... ☐
- Cela me pose quelques problèmes..... ☐
- Cela ne me pose aucun problème..... ☐

### SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler..... ☐
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler..... ☐
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler..... ☐

---

### SECTION 2    VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.

*Répondez en mettant une croix dans la case correspondant à votre situation ces jours-ci*

- |  | VRAI                     | FAUX                     |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos.....                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Faire sa toilette ou s'habiller.....             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher dans la maison.....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat.....      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter un étage.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Monter une côte.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.**

*Voulez-vous signaler celles qui correspondent à votre état ces jours-ci ?*

	VRAI	FAUX
Ca me fait mal quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ca me fatigue quand je tousse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je parle.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis essoufflé quand je me penche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillement, ménage).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.**

*Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous ces jours-ci ?*

	VRAI	FAUX
Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'exercice physique est dangereux pour moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tout me demande un effort.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT (Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)**

	VRAI	FAUX
Mon traitement ne m'aide pas beaucoup.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement a des effets désagréables chez moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES QUI POURRAIENT ETRE GENEES PAR VOTRE RESPIRATION**

	VRAI	FAUX
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE QUOTIDIENNE ?**

	VRAI	FAUX
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIÈRE DONT VOTRE ETAT RESPIRATOIRE VOUS GÈNE**

*(Ne cochez qu'une seule case)*

Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....	<input type="checkbox"/>
Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire.....	<input type="checkbox"/>
Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.....	<input type="checkbox"/>
Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....	<input type="checkbox"/>

**Avant de terminer, veuillez vérifier que vous avez bien répondu à toutes les questions. Merci d'avoir rempli ce questionnaire.**

## **Table des matières :**

<b>I.</b>	<b>Généralités :</b>	<b>1</b>
1.	Problématique	1
2.	Définition	1
3.	Morbi-mortalité de la BPCO	4
4.	Epidémiologie	8
a.	Etiologies	8
b.	Prévalence	14
c.	Coût	14
d.	Mortalité	14
e.	Traitement	14
5.	Explorations fonctionnelles de repos	16
a.	Spirométrie	16
b.	Etude des échanges gazeux	16
c.	Gaz du sang artériel	16
d.	Oxymétrie nocturne	16
e.	Inflammation sanguine	17
6.	Explorations fonctionnelles d'exercice	17
a.	Test de marche de 6 minutes	17
b.	Epreuve d'effort sur cycle avec mesure de la V'O <sub>2</sub>	18
<b>II.</b>	<b>Objectifs de l'étude BALISTIC et de cette analyse préliminaire</b>	<b>19</b>
<b>III.</b>	<b>Matériel et méthodes</b>	<b>21</b>
1.	Population	21
2.	Questionnaires	23
3.	Visite hospitalière	24
4.	Critères de jugement	26
5.	Analyse statistique	28
<b>IV.</b>	<b>Résultats</b>	<b>29</b>
1.	Analyses univariées	30
a.	Caractéristiques démographiques	30
b.	Plaintes fonctionnelles respiratoires	31
c.	Comparaison BA versus BN selon les symptômes respiratoires	32
d.	Comorbidités	34
e.	Explorations fonctionnelles de repos	36

f.	Explorations fonctionnelles d'effort .....	37
2.	Analyses multivariées : .....	40
a.	Comparaison des deux groupes de BPCO après ajustement sur le sexe, le tabagisme estimé en PA, l'âge et le VEMS en pourcentage de sa valeur théorique .....	40
b.	Comparaison BA vs TA pour les variables d'explorations fonctionnelles .....	43
c.	Comparaison BA versus BN en termes de traitements et de prévention .....	48
V.	Discussion .....	50
VI.	Conclusion .....	57
VII.	Bibliographie .....	58
VIII.	Annexes .....	65
1.	Questionnaire FEMASAC .....	66
2.	Questionnaire médical .....	72
3.	Auto-questionnaire .....	81
	Tables des tableaux et des figures .....	95



## Tables des tableaux et des figures

Figure 1. Principaux remaniements expliquant l'obstruction bronchique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive [7].	2
Figure 2. Variation de la LIN du rapport VEMS/CVF en fonction de l'âge comparée au seuil fixe de 0.70 [8].	3
Figure 3. Classification de la BPCO en quatre stades selon la plainte fonctionnelle, le nombre d'exacerbations et le degré d'obstruction bronchique [16].	6
Figure 4. Déclin du VEMS en fonction du statut tabagique et de l'âge de sevrage des patients [5].	9
Figure 5. Différents traitements à envisager en fonction de la gravité de la BPCO [70]	15
Figure 6. Diagramme de flux du dépistage via la MSA, de septembre 2011 à juin 2014, et prévalence de la BPCO agricole	29
Figure 7. Diagramme de flux du dépistage via la FEMASAC, de mars 2012 à juin 2014, et prévalence de la BPCO non agricole	30
Figure 8. Droite de régression du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique en fonction du tabagisme estimé en PA chez les BA et chez les BN	42
Tableau I. Index de BODE : score et stadification	7
Tableau II. Caractéristiques démographiques de notre échantillon	31
Tableau III. Comparaison de la symptomatologie respiratoire	33
Tableau IV. Principales comorbidités de la BPCO, traitements et vaccinations	35
Tableau V. Explorations fonctionnelles respiratoires de repos	37
Tableau VI. Explorations fonctionnelles respiratoires au décours de l'EFX	39
Tableau VII. Régression logistique pour la consommation tabagique, variable dichotomique, limite à 10 PA	40
Tableau VIII. Modèles expliquant l'évolution du VEMS en pourcentage de sa valeur théorique au sein des groupes BA et BN	41
Tableau IX. Modèle de régression logistique pour la variable « sifflements au cours de l'année »	42
Tableau X. Modèles de régression linéaire multiple des échelles mMRC et BDI	43
Tableau XI. Modèle de régression linéaire multiple de la DLCO en pourcentage de sa valeur théorique	44
Tableau XII. Modèle de régression linéaire multiple de la puissance en watts au seuil ventilatoire	45
Tableau XIII. Modèle de régression linéaire multiple de la puissance maximale et de la $\dot{V}O_{2\max}$ lors de l'EFX	46
Tableau XIV. Modèle de régression linéaire multiple du taux de lactates au maximum de l'effort	47
Tableau XV. Modèle de régression linéaire multiple du VT au maximum de l'effort	48
Tableau XVI. Modèle de régression linéaire multiple de la distance parcourue lors du TM6	48
Tableau XVII. Vaccination antigrippale après ajustement sur le sexe, le tabagisme en PA et le degré d'obstruction bronchique	49



**PERMIS D'IMPRIMER**

\*\*\*\*\*

Thèse pour obtenir le **Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

Présentée par :

M. Matthieu Veil-Picard

Né(e) le : 21 mars 1985

à : Neuilly-sur-Seine

Et ayant pour titre :

**Caractérisations clinique et fonctionnelle de la Broncho-Pneumopathie Chronique  
Obstructive (BPCO) en milieu agricole**  
*Résultats intermédiaires de l'étude BALISTIC*

Vu,

Besançon, le

30/09/2014

Le Président du jury de Thèse,



Vu et approuvé,

Besançon, le

10/10/2014

Le Directeur de l'UFR SMP,



Le Professeur E. SAMAIN

## RÉSUMÉ

---

Nom – Prénom : **Veil-Picard Matthieu**

Thèse soutenue le : 20 octobre 2014

Titre de la thèse :

### **Caractérisations clinique et fonctionnelle de la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) en milieu agricole** *Résultats intermédiaires de l'étude BALISTIC*

Résumé :

**Introduction :** Quinze pour cent des BPCO sont d'origine professionnelle dans les pays développés. L'exposition agricole en est une cause fréquente. Cependant la BPCO agricole (BA) est actuellement mal définie. L'objectif de cette étude était de mieux caractériser cette pathologie et d'en estimer sa prévalence.

**Matériel et méthodes :** Un dépistage spirométrique de la BPCO chez des producteurs laitiers du Doubs via la MSA et en population générale via la Fédération des Maisons de Santé Comtoises a été réalisé chez des sujets des deux sexes, âgés de 40 à 74 ans. Quatre groupes ont été constitués : un groupe de BA, un groupe de BPCO non agricole (BN) et leurs témoins respectifs (non BPCO), appariés sur l'âge, le sexe, le tabagisme et l'origine géographique. Des analyses univariées ont été réalisées entre les quatre groupes, puis multivariées, entre les groupes BA et BN.

**Résultats :** Entre septembre 2011 et juin 2014, 272 patients ont été inclus, dont 86 dans le groupe BA et 64 dans le groupe BN. La prévalence de la BA était de 8.94%. L'exposition à une consommation tabagique supérieure à 10 paquets-année était moindre dans le groupe BA, en comparaison au groupe BN (OR = 0.127, IC<sub>95%</sub> = [0.057-0.283]), reflétant une faible tabac-dépendance de la BA. Les comparaisons multivariées entre les deux groupes ont permis de mettre en évidence dans le groupe BA, une DLCO conservée, un VEMS moins altéré, un excès de sifflements, et de confirmer la faible tabac-dépendance de la BA.

**Conclusion :** La BA semble être une pathologie essentiellement bronchique et proximale au contraire de la BPCO post tabagique, épargnant probablement le parenchyme pulmonaire. Certains aspects cliniques et fonctionnels rapprochent la BA d'une pathologie asthmatiforme.

Mots clés : BPCO agricole, producteurs laitiers, tabagisme, pathologie asthmatiforme