

ÉTUDE DU PHÉNOTYPE MIXTE BPCO-ASTHME DANS UNE SÉRIE DE PATIENTS BPCO EN ÉTAT STABLE

M-S. NGUYEN (1), D. NGUYEN DANG (2), F. SCHLEICH (2), M. MANISE (3), J-L. CORHAY (2), R. LOUIS (4)

RÉSUMÉ : Le but de ce travail était d'évaluer la prévalence et de décrire les caractéristiques du phénotype mixte BPCO-asthme parmi les patients BPCO stables de stade II à IV selon la classification de GOLD.

Matériel et méthodes : entre mai 2013 et avril 2014, 46 patients consécutifs furent recrutés à partir des consultations de Pneumologie du CHU de Liège. Ils étaient considérés comme présentant un syndrome mixte BPCO-asthme si leur indice de Tiffeneau était $< 70\%$ après bronchodilatation et s'accompagnait soit d'un antécédent d'asthme avant l'âge de 40 ans, soit d'au moins deux des trois critères suivants: 1) réversibilité bronchique significative (changement du VEMS après la bronchodilatation ≥ 200 ml et $\geq 12\%$), 2) inflammation éosinophilique: éosinophiles dans les expectorations $\geq 3\%$ ou/et éosinophiles dans le sang $\geq 400/\mu\text{l}$ ou/et FENO ≥ 45 ppb, 3) histoire d'allergie respiratoire, ou IgE sériques totales ≥ 113 KU/l, ou RAST $\geq 0,35$ KU/l à l'égard d'un des principaux aéroallergènes. Le phénotype mixte BPCO-asthme fut observé chez 37% des patients. L'expression symptomatique était plus marquée dans le groupe de phénotype mixte que dans le groupe de BPCO pure (CAT $24,6 \pm 8,1$ vs $19,4 \pm 8$, $p < 0,05$) en dépit d'un déficit spirométrique identique. Le coefficient de transfert alvéolo-capillaire (DLCO/VA%) était préservé dans le phénotype mixte ($97 \pm 24\%$) et supérieur à celui mesuré chez les patients BPCO pure ($80 \pm 20\%$) ($p < 0,05$). La prévalence du phénotype mixte est voisine d'un tiers chez les patients BPCO et ces sujets ont une expression symptomatique plus marquée, sans signe d'obstruction bronchique plus sévère.

MOTS-CLÉS : BPCO - Asthme - Phénotype mixte BPCO - Asthme

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, nous avons suivi les directives de GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) pour diagnostiquer et traiter nos patients BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive). Selon GOLD, différents traitements sont proposés en fonction de 4 classes (A, B, C, D) qui sont structurées sur base du VEMS, de la dyspnée et des exacerbations. Cette classification ne prend pas en compte les variétés phénotypiques des patients BPCO et peut donc apparaître assez figée (1). Il existe différents phénotypes dans la

ASTHMA-COPD OVERLAP SYNDROME AMONG PATIENTS WITH STABLE COPD

SUMMARY : The purpose of this research was to describe the frequency and characteristics of the overlap syndrome among stable COPD patients (stage 2 to 4 according to GOLD).

Material and method : we studied 46 patients with stable COPD recruited from the outpatient clinic of the CHU of Liege from May 2013 to April 2014. Definition of the overlap syndrome was based on the coexistence of post-bronchodilation FEV1/FVC $< 70\%$ and, either, an asthmatic history before the age of 40, or, at least, two functional and immunoinflammatory asthmatic traits : 1) significant FEV1 reversibility to inhaled bronchodilator (FEV1 change ≥ 200 ml and $\geq 12\%$ after bronchodilation), 2) eosinophilic inflammation : sputum eosinophils $\geq 3\%$, blood eosinophils $\geq 400/\mu\text{l}$, or FENO ≥ 45 ppb, 3) clinical history of airway allergy, or total serum IgE ≥ 113 KU/l, or RAST $\geq 0,35$ KU/l against major aeroallergens. 37% patients had the COPD-asthma overlap syndrome and this group had a higher CAT score reflecting more severe symptoms ($24,6 \pm 8,1$ vs $19,4 \pm 8$, $p < 0,05$) despite similar level of airway obstruction. The transfer coefficient DLCO/VA was preserved in the overlap group ($97 \pm 24\%$), but altered in the pure COPD group ($80 \pm 20\%$), $p < 0,05$. Approximately one third of COPD patients present with the overlap syndrome and they are more symptomatic without any evidence of more severe airway obstruction.

KEYWORDS : COPD - Asthma - COPD - Asthma overlap syndrome

BPCO comme le phénotype exacerbations fréquentes, le phénotype BPCO-emphysème, ou bien encore le phénotype BPCO-asthme (2-4). Pour ces phénotypes, les caractéristiques de la pathologie, du diagnostic, du traitement et du pronostic sont différentes (5).

Le phénotype mixte asthme-BPCO est un phénotype important dans la BPCO, car il engendre une prise en charge thérapeutique particulière, à savoir l'utilisation de corticoïdes inhalés (6). Par ailleurs, les patients ayant ce phénotype présentent plus de symptômes et plus d'exacerbations que ceux affectés par un asthme ou une BPCO pure (7-10). Pour cette raison, nous avons décidé d'étudier le phénotype mixte BPCO-Asthme chez des patients BPCO du CHU de Liège, en ayant comme objectif d'évaluer la proportion de patients BPCO ayant ce phénotype mixte et d'en décrire les caractéristiques démographiques, fonctionnelles, immuno-inflammatoires et cliniques.

(1) Pneumologue, Hôpital Huu Nghi, Hanoï, Vietnam.
(2) Chef clinique, (3) Assistante de recherche Post Doc, (4) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie-Allergologie, CHU de Liège.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Tous les patients BPCO ont été recrutés à la clinique de la BPCO (Service de Pneumologie) du CHU de Liège entre mai 2013 et avril 2014. Un patient BPCO est défini par un indice de Tiffeneau < 70%, 15 min après bronchodilatation par un β 2-mimétique à action rapide.

PROTOCOLE

Le protocole peut se résumer dans la figure 1.

Données anamnétiques : tous les patients ont subi une anamnèse détaillée incluant des questions relatives aux antécédents d'asthme et au nombre d'exacerbations modérées à sévères (définies par la prise de corticoïdes oraux et/ou d'antibiotiques, ou entraînant une hospitalisation, voire une admission aux urgences ou, éventuellement, un séjour aux soins intensifs au cours des 12 derniers mois). Selon GOLD, l'exacerbation est définie comme un événement brutal caractérisé par une aggravation des symptômes respiratoires du patient (toux, expectoration, dyspnée...), au-delà des variations quotidiennes, et conduisant à un changement de médication (11).

Questionnaire CAT (COPD Assessment Test) : ce questionnaire permet d'évaluer l'impact des symptômes sur l'état de santé des patients BPCO. Il a été développé par Jones et al. en 2009 (12) et est devenu un élément important dans les nouvelles recommandations GOLD 2011. Le questionnaire comporte 8 items concernant la toux, les expectorations, la dyspnée, l'oppression thoracique, les activités physiques, l'anxiété et le sommeil. Le score varie de 0 à 40.

Mesure du monoxyde d'azote exhalé (FENO: Fractional Exhaled Nitric Oxide) : un analyseur de chimioluminescence (Nioxflex, Suède) a été utilisé pour mesurer le FENO. La méthode est basée sur le produit photochimique de la réaction : $\text{NO} + \text{O}_3 = \text{NO}_2 + \text{O}_2$ + émission de lumière. Nous utilisons la méthode en ligne : elle permet l'analyse directe d'une expiration continue à débit contrôlé de 50 ml/sec contre une résistance. Cette résistance permet de fermer le palais mou afin d'exclure de la mesure les gaz des cavités sinusales (13, 14). Les valeurs absolues sont exprimées en ppb (une partie par milliard).

Épreuve fonctionnelle respiratoire : chaque patient a subi une épreuve fonctionnelle respiratoire complète lors de sa visite chez le pneumologue ainsi qu'une spirométrie pré- et post-bronchodilatation dans le cadre de sa deuxième visite à la clinique de la BPCO, juste avant l'induction d'expectorations. Une épreuve fonctionnelle respiratoire complète se définit par la mesure des débits expiratoires et de la capacité vitale au cours d'une spirométrie, de la mesure des résistances aérodynamiques, de la capacité de diffusion et des volumes pulmonaires mesurés par pléthysmographie.

Induction et traitement des expectorations: après prémédication par 400 μg de salbutamol (MDI+spacer), le patient inhale une solution saline hypertonique (NaCl 5%) lorsque le VEMS post-salbutamol est égal ou supérieur à 65% des valeurs prédites ou bien une solution saline isotonique (NaCl 0.9%) lorsque le VEMS post-bronchodilatation est inférieur à 65% des valeurs prédites. On ajoute à la solution saline 1.200 μg de salbutamol en solution et le patient

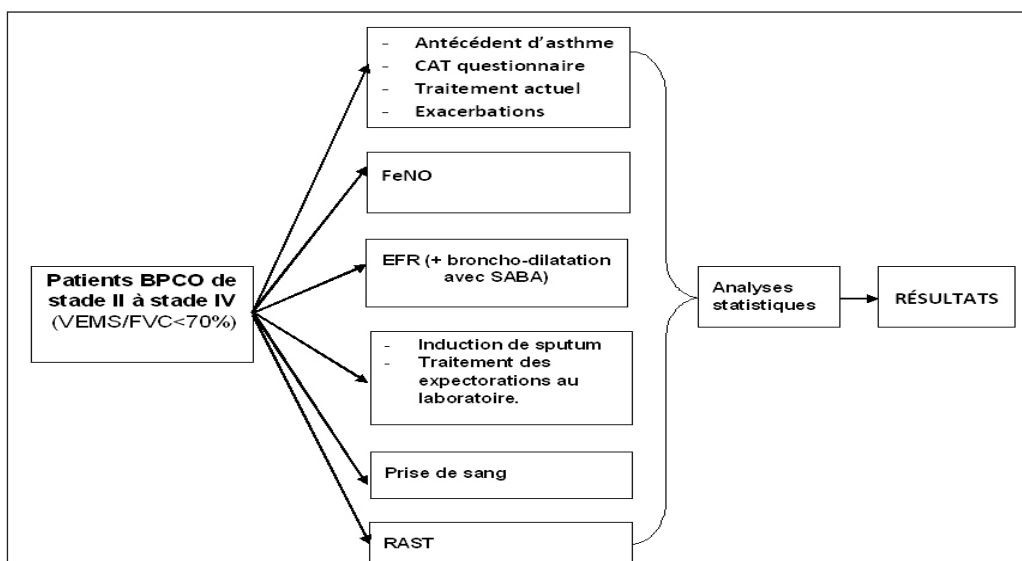


Figure 1. Protocole d'étude

inhale le mélange ainsi obtenu via un nébuliseur ultrasonique (Ultra-Neb 2000; Devilbiss, Somerset, PA, USA) avec un débit de 0.9ml/min (15). Le patient inhale l'aérosol pendant 3 à 4 périodes consécutives de 5 minutes et un temps total de maximum 20 minutes. Pour des raisons de sécurité, l'induction est interrompue lorsqu'on observe un déclin du VEMS de plus de 20% par rapport à la valeur mesurée après bronchodilatation.

L'expectoration ainsi collectée est pesée, homogénéisée via l'ajout de 3 volumes de solution saline tamponnée au phosphate, vortexée pendant 30 secondes et centrifugée à 800 g pendant 10 minutes à 4°C. Le surnageant est ensuite séparé du culot cellulaire qui est resuspendu dans du RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) supplémenté avec 100 U de pénicilline/ml et 100 µg/ml de streptomycine, puis centrifugé à 400 g pendant 10 minutes à 4°C. Ensuite, les cellules sont lavées avec une solution de RPMI 1640 et d'antibiotiques. Les cellules épithéliales, le comptage cellulaire total et la viabilité cellulaire sont obtenus par le test d'exclusion au bleu de trypan avec un hémocytomètre manuel. Le comptage cellulaire différentiel est réalisé à l'aide de cytopins et d'une coloration Diff-Quick.

Biologie : les principaux paramètres mesurés lors de la prise de sang sont les suivants: formule hémoleucocytaire, IgE totales, RAST (radioallergosorbant test) à l'égard des principaux aéroallergènes (chat, chien, moisissures, acariens, bouleau et graminées), CRP, fibrinogène.

Phénotype mixte BPCO-Asthme : les patients sont considérés comme présentant un syndrome mixte BPCO-Asthme si leur indice de Tiffeneau est < 70% après la bronchodilatation et s'accompagne de soit un antécédent d'asthme avant l'âge de 40 ans, soit au moins deux des trois critères suivants :

- 1) réversibilité bronchique significative (changement du VEMS après bronchodilatateur ≥200 ml et ≥12%).
- 2) inflammation éosinophilique: éosinophiles dans les expectorations ≥ 3% ou/et éosinophiles dans le sang ≥ 400/µl (après exclusion des autres maladies pouvant accroître l'éosinophilie sanguine) ou/et FENO ≥ 45 ppb.
- 3) histoire d'allergie respiratoire connue ou IgE sériques totales > 113 Ku/l ou atopie définie par au moins un RAST aux aéroallergènes courants ≥ 0,35 KU/l (chat, chien, moisissures, acariens, bouleau et graminées).

RÉSULTATS

1) CARACTÉRISTIQUES DE L'ENSEMBLE DES PATIENTS BPCO

Données démographiques : elles sont exposées dans le tableau I. Les patients étaient, en moyenne, âgés de 65 ans, en majorité de sexe masculin et presque tous fumeurs ou ex-fumeurs. La moitié d'entre eux avaient exercé ou exerçaient encore une profession d'ouvrier.

Questionnaire CAT : la moyenne pour le questionnaire CAT était de 21 ± 8 avec des extrêmes allant de 2 à 36.

Analyse de la fonction respiratoire : les valeurs moyennes spirométriques du VEMS et de la CVF étaient respectivement de 56 ± 18% et 77 ± 17% des valeurs prédites tandis que l'indice de Tiffeneau post-bronchodilatation atteignait 57 ± 11%.

Analyse cellulaire des expectorations : le taux de succès pour l'induction d'expectoration fut de 83%, ce qui signifie que 38 patients sur 46 ont été capables de produire une expectoration après utilisation de la méthode standardisée. 39% des BPCO présentaient une formule inflammatoire neutrophilique (≥76% de neutrophiles dans le sputum), 23% avaient une formule mixte (≥76% de neutrophiles et ≥ 3% d'éosinophiles), 22% avaient une formule pauci-granulocytaire (< 76% de neutrophiles et < 3% d'éosinophiles) et seulement 15% présentaient une formule éosinophilique (≥ 3% d'éosinophiles).

TABLEAU I. DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION GÉNÉRALE DE BPCO

Tabagisme	
Non-fumeurs	7%
Ex-fumeurs (paquets-année)	56% (53±36)
Fumeurs (paquets-année)	37% (47±31)
Atopie	
28%	
Situation d'emploi actuelle	
Professionnellement actifs	26%
Retraités	54%
Congé de maladie	15%
Sans profession	5%
Professions	
Ouvriers qualifiés ou non qualifiés	50%
Profession libérale ou Indépendants	15%
Administratif	19%
Médical, paramédical, éducation	5%
Autres	11%

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS DE PHÉNOTYPE MIXTE

	Âge	Sexe	Antécédent Asthme	Terrain atopique			Réversibilité positive du VEMS ≥12% et 200ml	Inflammation éosinophilique		
				IgE totale KU/l ≥113	RAST KU/l ≥0,35	Allergie connue		Sang ≥ 400/μl	Sputum ≥3%	FeNO ppb ≥45
1	72	M		209			500 ml, 24%	459	30	88
2	54	M		717	8,96		430 ml, 21%			58
3	77	M		355			280 ml, 19%			101
4	77	M		273			210 ml, 18%		23	
5	73	M					300 ml, 13%		15,4	
6	43	F				+	200 ml, 14%			
7	44	F					260 ml, 21%		3,4	
8	60	F		976		+			48	71
9	77	M		745	20,3	+				51
10	58	F		4451	1,42	+			7,4	45
11	49	M		534		+			7,4	
12	70	M		351	1,78				5,0	
13	65	M		647	3,58				3,8	
14	73	M	+	817	0,5	+				
15	58	M	+			+			6,4	
16	55	F	+			+				
17	58	M	+			+				

2) PHÉNOTYPE MIXTE BPCO-ASTHME

Proportion : 37% (17/46) des patients étudiés présentaient le phénotype mixte BPCO-asthme. Parmi ceux-ci, 23,5% (4/17) rapportaient des antécédents d'asthme avant 40 ans. 23,5% (4/17) cumulaient les 3 critères objectifs décrits ci-dessus tandis que 53 % (9/17) présentaient 2 de ces 3 critères. Les patients ayant un antécédent d'asthme avaient au minimum un des 3 critères (atopie et/ou inflammation éosinophilique), mais aucun d'entre eux ne montrait une réversibilité significative aux β 2-agonistes (tableau II). Parmi les critères qualifiant le phénotype mixte, celui relatif aux allergies et aux IgE était dominant et présent chez 15 des 17 patients, suivi de celui lié à un trait éosinophilique incluant le NO exhalé qui fut retrouvé chez 13 des 17 patients. Le critère de la réversibilité bronchique significative n'était noté que chez 7 des 17 patients (tableau II).

Comparaison phénotype mixte et BPCO pure: aucune différence significative ne fut observée entre les deux groupes concernant l'âge, le sexe ou le tabagisme. La proportion de patients

recevant des corticoïdes inhalés était plus élevée dans le groupe du phénotype mixte [82% (14/17) vs 41% (12/29) ($p = 0,01$)]. De façon intéressante, 11 des 14 patients du phénotype mixte qui recevaient des corticoïdes inhalés avaient un VEMS $\geq 50\%$ des valeurs prédites tandis que 3 des 12 patients COPD purs recevant des corticoïdes inhalés avaient un VEMS $\geq 50\%$.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les valeurs spirométriques et les volumes pulmonaires. Le coefficient de transfert, qui correspond au rapport DLCO/VA, était par contre préservé chez ceux ayant un phénotype mixte et altéré chez ceux présentant une BPCO pure ($p < 0,05$) (tableau III).

De façon intéressante, alors que les valeurs spirométriques étaient semblables entre les deux groupes (tableau III), le groupe du phénotype mixte montrait un score de CAT significativement plus élevé ($24,7 \pm 8,1$) que celui des patients BPCO pure ($19,4 \pm 8,0$, $p = 0,04$) (fig. 2). Le score CAT était corrélé aux valeurs de

TABLEAU III. ANALYSE COMPARÉE DES VALEURS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES CHEZ LES PATIENTS DE PHÉNOTYPE MIXTE ET CHEZ LES PATIENTS BPCO PURS

Paramètres	Mixte (Mean±SD)	BPCO (Mean±SD)	p-value
VEMS pré ml	1542 ± 466 (n=17)	1373 ± 596 (n=29)	0,321
VEMS pré %	53 ± 11 (n=17)	52 ± 20 (n=29)	0,866
VEMS PD ml	1709 ± 577 (n=17)	1444 ± 591 (n=29)	0,146
VEMS PD %	59 ± 14 (n=17)	55 ± 20 (n=29)	0,513
CVF pré ml	2677 ± 771 (n=17)	2436 ± 774 (n=29)	0,314
CVF pré %	73 ± 11 (n=17)	74 ± 18 (n=29)	0,828
CVF post ml	2857 ± 761 (n=17)	2530 ± 763 (n=29)	0,168
CVF post %	78 ± 11 (n=17)	77 ± 19 (n=29)	0,837
Tiffeneau pré %	58 ± 9 (n=17)	55 ± 12 (n=29)	0,468
Tiffeneau post %	59 ± 9 (n=17)	56 ± 12 (n=29)	0,393
CPT ml	6422 ± 1069,5 (n=15)	6536 ± 1329 (n=23)	0,78
CPT %	108 ± 20 (n=15)	112 ± 20 (n=23)	0,506
DLCO (mmol/kPa.min)	4,75 ± 1,27 (n=15)	3,97 ± 1,39 (n=23)	0,091
DLCO%	57 ± 14 (n=15)	49 ± 15 (n=23)	0,104
DLCO/VA (DLCO/L)	1,33 ± 0,29 (n=15)	1,10 ± 0,27 (n=23)	0,016
DLCO/VA%	97 ± 24 (n=15)	80 ± 20 (n=23)	0,023

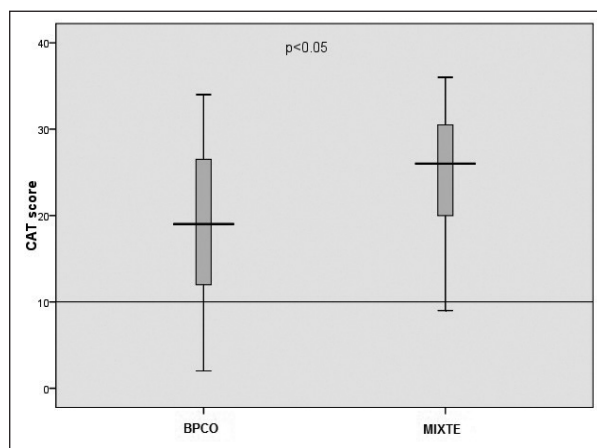


Figure 2. Comparaison du score CAT moyen chez les patients BPCO purs et les patients de phénotype mixte.

FENO ($r_s = 0,32$, $p < 0,05$) et des IgE sériques totales ($r_s = 0,30$, $p = 0,05$) mais pas aux taux des éosinophiles sanguins ou présents dans les expectorations ($p > 0,05$).

La proportion de patients ayant présenté au moins une exacerbation dans l'année précédente n'était pas différente entre les deux groupes puisque 76% des patients du groupe phénotype mixte et 79% des patients du groupe

BPCO purs avaient présenté une exacerbation l'année qui précède. 23% (4/19) des patients avec phénotype mixte avait présenté plus de 2 exacerbations au cours de la dernière année contre seulement 7% (2/29) dans le groupe des BPCO purs ($p > 0,05$).

DISCUSSION

Le profil des patients de notre étude (46 patients) répond au profil du patient BPCO classique. Tous les patients sont âgés de plus de 40 ans, sont préférentiellement de sexe masculin, et, en grande majorité, sont fumeurs ou ex-fumeurs. La plupart d'entre eux présentent des expectorations neutrophiliques. Concernant leur profession, ils ont souvent exercé le métier d'ouvrier, ce qui cadre avec le rôle de l'exposition à des gaz ou particules irritantes comme cofacteur au tabagisme dans la BPCO (16).

Toutefois, nous observons que 37% des patients ont, en fait, des traits asthmatiques qui peuvent les faire classer dans le phénotype mixte. Ce pourcentage est relativement plus élevé que ceux rapportés par d'autres auteurs tels que Hardin et coll. (9), Miravittles et coll. (7) et Corhay et coll. (17) qui trouvent

des proportions de phénotype mixte atteignant respectivement 13%, 17% et 12%. Il convient de souligner que ces 3 études ont défini le phénotype mixte sur base du seul antécédent anamnestique d'asthme. Or, l'asthme peut être sous-diagnostiqué si on ne se base que sur l'anamnèse, et, par ailleurs, il arrive qu'il ne se révèle qu'après l'âge de 40 ans (18, 19). En d'autres termes, il est probable que les antécédents ne reflètent pas la prévalence réelle de la maladie, mais la sous-estiment. Par contre, Marsh et coll. (20) et Hanania et coll. (21), quant à eux, ont observé que respectivement 55% et 66% des patients BPCO présentaient un phénotype mixte. Ce pourcentage élevé, à première vue surprenant, peut se comprendre en raison des critères plus souples choisis pour définir ce phénotype dans ces études. En effet une réversibilité de 15% sans condition de valeur absolue ou une fluctuation du débit expiratoire de pointe de plus de 20%, également sans critère de valeurs absolues, étaient requises pour poser le diagnostic. Or, on sait qu'exprimer les résultats en pourcentage sur de faibles valeurs absolues (VEMS ou débit expiratoire de pointe profondément altérés) donne lieu à des variations amples pour des raisons purement mathématiques.

Nous pensons avoir été plus rigoureux dans notre étude en assortissant les pourcentages de réversibilité de 12% d'un critère de 200 ml en valeur absolue. Par ailleurs, l'intérêt de notre observation est que nous avons investigué plusieurs paramètres classiquement présents dans l'asthme à savoir non seulement la réversibilité aux β 2-agonistes, mais aussi l'inflammation éosinophilique et la production d'IgE.

Il est intéressant de constater que, parmi nos patients avec antécédent d'asthme, aucun ne présentait une réversibilité positive (mais, tous avaient au minimum un autre critère). Ceci résulte peut-être du fait que, avec le temps, la capacité de réversibilité diminue par effet de remodelage bronchique. Par contre, tous les patients conservaient le critère «atopie» ou/et «inflammation éosinophilique». Il est donc peu recommandé de se baser exclusivement sur la réversibilité bronchique pour reconnaître le phénotype mixte BPCO-asthme sous peine d'en arriver à un sous-diagnostic. Une donnée intéressante qui se détache de notre étude est le fait que les patients présentant un phénotype mixte ont une expression symptomatique plus marquée que les BPCO purs, et ce, à déficit spirométrique équivalent. En effet, le score CAT

est clairement plus élevé dans le groupe de phénotype mixte.

L'étude de Hardin et coll. et celle de Menezes et coll. ont montré que les patients atteints du phénotype mixte avaient plus d'exacerbations que les patients atteints de BPCO isolée (9, 10). Dans notre étude, nous n'observons pas cette différence mais l'échantillon est sans doute trop limité pour analyser une variable telle que la fréquence des exacerbations. Par ailleurs, les BPCO pure recrutés dans l'étude de Menezes et coll. étaient relativement débutants avec un VEMS moyen post-bronchodilatation de 82%. En conséquence, le taux d'exacerbations dans ce groupe était relativement faible (5%), ce qui permettait facilement de démontrer un taux d'exacerbations plus élevé dans le groupe du phénotype mixte dont la fonction pulmonaire de base était clairement altérée. Nos patients étaient beaucoup plus sévères et plus des trois quarts d'entre eux, quel que soit le groupe envisagé, avaient présenté une exacerbation au cours de la dernière année.

Sur le plan fonctionnel respiratoire, il n'existe pas de différence significative pour les valeurs spirométriques entre les deux groupes. Par contre, le phénotype mixte a des valeurs de capacité de diffusion et, surtout, de coefficient de transfert préservées et significativement plus élevées que les BPCO purs. Ceci pourrait traduire un moindre emphysème associé dans le phénotype mixte. En d'autres termes, on peut suggérer que les patients avec phénotype mixte dégrade peut être essentiellement leur débits expiratoires par remodelage des parois bronchiques sans qu'une composante emphysémateuse y contribue. Dans une étude néerlandaise, van der Lee, I et coll. ont montré que le rapport DLCO/VA est abaissé chez les patients BPCO et préservé chez les patients asthmatiques (22). Dans les nouvelles directives de GOLD et de GINA, il est recommandé d'utiliser la DLCO pour diagnostiquer le phénotype mixte (23).

CONCLUSION

Notre étude trouve que 37% des patients BPCO stables de stade 2 à 4 selon GOLD présentent le phénotype mixte BPCO-asthme. Ils ont comme caractéristiques de présenter des symptômes plus marqués pour un même déficit fonctionnel obstructif tout en affichant une préservation remarquable du coefficient de transfert au CO.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al.— Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, **187**, 347-365.
2. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al.— The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*, 2003, **124**, 474-481.
3. Definitions, Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Staging. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, **152**, S78-S83.
4. Corhay JL, Schleich F, Louis R.— Phenotypes in chronic obstructive Pulmonary disease. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 415-421.
5. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, et al.— Treatment of COPD by clinical phenotypes : putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*, 2013, **41**, 1252-1256.
6. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ.— Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*, 2012, **48**, 86-98.
7. Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, et al.— Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*, 2013, **107**, 1053-1060.
8. Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, et al.— Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest*, 2008, **134**, 14-19.
9. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al.— The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*, 2011, **12**, 127.
10. Menezes AM, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, et al.— Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype : COPD-asthma. *Chest*, 2014, **145**, 297-304.
11. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al.— Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, **176**, 532-555.
12. Jones PW, Harding G, Berry P, et al.— Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*, 2009, **34**, 648-654.
13. Society AT.— European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 912-930.
14. Heinen V, Claeys M, Louis R.— Le monoxyde d'azote exhalé : un nouveau biomarqueur des pathologies respiratoires. *Rev Méd Liège*, 2006, **61**, 37-42.
15. Delvaux M, Henket M, Lau L, et al.— Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax*, 2004, **59**, 111-115.
16. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al.— Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, **185**, 1292-1300.
17. Corhay JL, Vincken W, Schlessner M, et al.— Chronic bronchitis in COPD patients is associated with increased risk of exacerbations : a cross-sectional multicentre study. *Int J Clin Pract*, 2013, **67**, 1294-1301.
18. Hanania NA, King MJ, Braman SS, et al.— Asthma in the elderly : current understanding and future research needs a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, **128**, S4-24.
19. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, et al.— Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest*, 1999, **116**, 603-613.
20. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al.— Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax*, 2008, **63**, 761-767.
21. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, et al.— Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir Res*, 2011, **12**, 6.
22. van der Lee I, Zanen P, van den Bosch JM, et al.— Pattern of diffusion disturbance related to clinical diagnosis: The K(CO) has no diagnostic value next to the DL(CO). *Respir Med*, 2006, **100**, 101-109.
23. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation.— Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). Global initiative for asthma; Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2014.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : r.louis@chu.ulg.ac.be