BPCO – une maladie de système

Christian F. Clarenbach[a], Oliver Senn[b], Malcolm Kohler[a]

[a] Département de pneumologie, Hôpital universitaire de Zurich

[b] Cabinet de groupe MediS, Zurich, et Institut de médecine de famille, Université de Zurich

Quintessence

- Les patients atteints de BPCO ont un risque accru de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose, de syndrome métabolique, d'atrophie musculaire et de dépression.
- Ces comorbidités ont des effets importants sur l'évolution de la BPCO, l'état de santé subjectif des patients et la mortalité.
- Nous attendons des études analysant l'influence des comorbidités sur l'efficacité du traitement pour pouvoir élaborer des recommandations pratiques pour la prise en charge de ces patients souvent polymorbides.

Introduction

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se définit comme un syndrome obstructif des voies aériennes pas totalement réversible. Elle compte parmi les affections les plus fréquentes dans le monde. La BPCO se manifeste par une toux chronique, en générale productive, accompagnée d'une dyspnée. Elle reste souvent longtemps méconnue, aussi bien des patients que des médecins, en raison d'une évolution très lentement progressive sur de nombreuses années. Le diagnostic de la BPCO n'est habituellement posé que lorsque la maladie a atteint un stade déjà relativement avancé. La fumée de cigarettes est le principal facteur de risque de la BPCO. L'augmentation de l'incidence observée actuellement à travers le monde, en particulier chez les femmes, est cependant aussi due à une exposition aux carburants fossiles utilisés pour la cuisson et le chauffage domestique. Au stade avancé, la BPCO s'accompagne fréquemment d'un emphysème pulmonaire, caractérisé par une destruction des structures élastiques du poumon et par un élargissement irréversible des espaces aériens au niveau des bronchioles terminales. Il en résulte un trouble des échanges gazeux qui peut entraîner une hypoxie chronique et/ou une hypercapnie. Les épisodes d'exacerbation jouent un rôle important pour les patients avec BPCO, dans la mesure où il s'agit de phases aiguës de péjoration de la fonction pulmonaire associées à une augmentation de la mortalité.

Le diagnostic de la BPCO stable se pose à l'aide d'une spirométrie avec mesure du volume expiratoire seconde (VEMS, % de la valeur prédite) et de la capacité vitale forcée (CVF, % de la valeur prédite). Il existe un syndrome obstructif lorsque le rapport VEMS sur CVF (post-bronchodilatateur) chute au-dessous de 0,7 (guidelines GOLD, www.goldcopd.org). La classification en stades de sévérité est basée sur le VEMS (% de la valeur prédite). La révision de 2011 des guidelines GOLD inclut pour la première les symptômes et la fréquence des exacerbations, en raison de leur signification pour le pronostic global. A propos de ces nouveaux critères GOLD, des recommandations vont être très prochainement publiées par un groupe d'experts suisses.

Des données récentes ont montré que la BPCO est associée à toute une série de comorbidités susceptibles d'aggraver son évolution. Les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, l'atrophie musculaire, le syndrome métabolique et les états dépressifs comptent parmi les affections concomitantes les plus fréquentes (fig. 1). Le traitement de ces comorbidités a pris une importance considérable dans la prise en charge de la BPCO, mais la base d'évidences pour une thérapie optimale adaptée aux besoins des patients polymorbides avec BPCO est encore très ténue. Ces derniers ne sont en effet souvent pas inclus dans les essais cliniques. Une étude publiée récemment s'est penchée sur onze revues Cochrane chez des malades chroniques (diabétiques, insuffisants cardiaques, patients avec BPCO et patients cérébrovasculaires). Elle a montré que les patients avec BPCO et comorbidités et les plus de 65 ans étaient systématiquement exclus par les protocoles [1]. Les patients coronariens étaient par exemple exclus dans 27% et les patients atteints d'affections musculosquelettiques dans 35% des essais cliniques sur la BPCO [1].

Maladies cardiovasculaires

Parmi les comorbidités, les maladies cardiovasculaires sont concernées en tout premier lieu, car leur prévalence est spécialement élevée chez les patients avec BPCO. Près de 50% de ces patients décèdent d'événements cardiovasculaires. Les résultats des travaux épidémiologiques suggèrent que, contrairement à la croyance, ce n'est pas toujours le tabagisme, le facteur de risque commun à ces différentes pathologies, qui est à l'origine du décès.

Le risque de décéder d'un événement cardiovasculaire est nettement augmenté chez les patients avec BPCO par rapport à une population contrôle du même âge et du même sexe sans BPCO [2]. Les grandes études épidémiologiques (Framingham Heart Study, Copenhagen City Heart Study) ont montré qu'un VEMS abaissé est associé à une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires. Même après la correction statistique pour les facteurs de risque cardiovasculaires classiques, tels que l'âge, le tabagisme ou encore le taux de cholestérol, l'obstruction des voies aériennes constitue

Christian F. Clarenbach

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni conflit d'intérêt en rapport avec la présente publication.

un facteur de risque indépendant d'événements cardiovasculaires. Dans la Lung Health Study, on a constaté chez les patients avec BPCO légère à modérée qu'une réduction de 10% de la valeur prédite du VEMS est associée à une augmentation de 28% de la fréquence des événements coronariens fatals. Les patients avec BPCO décèdent trois fois plus souvent durant la première année post-infarctus que les sujets du groupe de référence sans BPCO.

Des études plus récentes ont clairement montré que les exacerbations de la BPCO vont de pair avec une augmentation de la probabilité d'infarctus du myocarde et que ce risque augmente proportionnellement au nombre d'épisodes d'exacerbation [3].

Les mécanismes intervenant dans la pathogenèse des affections cardiovasculaires chez les patients avec BPCO n'ont été examinés à ce jour que par un très petit nombre d'études. Les données des études d'observation indiquent que le processus inflammatoire systémique, l'hypoxie, le stress oxydatif et l'activation du système nerveux sympathique, ainsi que les processus de remodelage du tissu conjonctif (dégradation tissulaire) et la sédentarité liés à la BPCO favorisent le développement d'une dysfonction vasculaire. Certaines études partiellement contrôlées ont mis en évidence une rigidification des artères et une dysfonction endothéliale chez les patients avec BPCO [4]. Le design de ces études (aucune d'entre elles n'était interventionnelle, randomisée et contrôlée) ne permet néanmoins pas d'apporter une réponse certaine à la question de la relation de causalité entre la dysfonction vasculaire et la BPCO.

Les patients avec BPCO souffrant de nombreuses comorbidités ne sont souvent pas inclus dans les essais cliniques

Il est remarquable de constater qu'une analyse de banque de données multicentrique intégrant des patients ayant subi un cathétérisme cardiaque aux Etats-Unis a montré que cet examen est suivi de significativement moins de prescriptions d'aspirine, de statines et de bêtabloquants chez les patients avec BPCO que chez ceux sans BPCO [4]. Or, il n'existe aucune raison objective de priver les patients avec BPCO de ces médicaments.

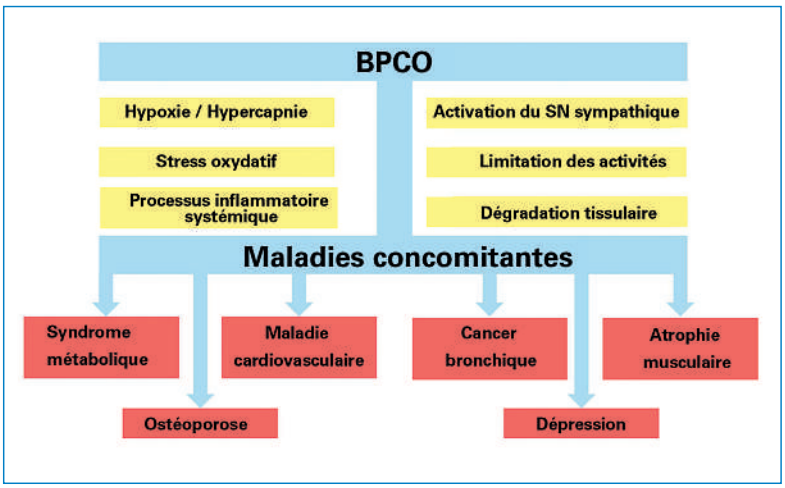

Figure 1
Aperçu des principales comorbidités de la BPCO.

En résumé, il est nécessaire d'accorder davantage d'attention, dans la prise en charge, au risque cardiovasculaire accru des patients avec BPCO. Il est fort probable que l'arrêt de la consommation de tabac, mais aussi le maintien de la fonction pulmonaire, la réduction de la fréquence des exacerbations, l'augmentation de l'activité physique et le bon contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire, diminuent les complications cardiovasculaires chez les patients atteints de BPCO.

Ostéoporose

Les patients avec BPCO semblent avoir un risque accru d'ostéoporose. La prévalence de l'ostéoporose a été examinée dans le cadre de la National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES III), une étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis sur plus de 9000 personnes. Il s'est avéré que 33% des femmes et 11% des hommes atteints de BPCO sévère (VEMS <50% de la valeur prédite) souffrent d'ostéoporose [5]. Cette forte prévalence est supérieure à la prévalence dans une population contrôle du même âge. Chez les patients avec BPCO modérée, la prévalence était d'ailleurs également supérieure à celle observée dans la population contrôle. Le risque de fractures ostéoporotiques semble par ailleurs augmenter avec le degré de sévérité de la BPCO. Les mécanismes qui pourraient être à la base du développement d'une ostéoporose chez les patients avec BPCO comprennent la diminution de l'activité physique, les corticothérapies répétées et les conséquences du processus inflammatoire systémique. Le tabagisme est par ailleurs un facteur de risque indépendant de développement d'une ostéoporose. Il n'existe pas d'études spécifiques sur le traitement de l'ostéoporose dans la BPCO.

Activité physique et musculature squelettique

Les patients avec BPCO sont physiquement nettement moins actifs que les personnes en bonne santé. Ils ont souvent tendance à éviter les situations provoquant une dyspnée. Au fur et à mesure de la progression de la BPCO, on assiste donc souvent à une lente diminution de l'activité physique. La multiplication des épisodes d'exacerbation diminue encore l'activité physique quotidienne.

En l'état actuel de nos connaissances, la diminution des activités physiques chez les patients avec BPCO n'est cependant pas uniquement la conséquence de la réduction de la fonction pulmonaire, mais aussi d'une perte de fonction musculaire. L'endurance musculaire semble davantage touchée que la force musculaire proprement dite [5]. Parmi les mécanismes possibles, on a évoqué un changement multifactoriel du métabolisme musculaire, peut-être sous l'effet de l'inflammation systémique

Un entraînement d'endurance et de la force musculaire, idéalement sous la forme d'une réhabilitation ambulatoire ou en milieu hospitalier, peut nettement améliorer la tolérance à l'effort et diminuer la dyspnée des patients avec BPCO

et de l'hypoxie ou encore de la carence en testostérone souvent constatée chez les patients avec BPCO. La répétition des corticothérapies systémiques pourrait aussi favoriser l'apparition de l'atrophie musculaire.
Un entraînement d'endurance et de force, idéalement sous la forme d'une réhabilitation ambulatoire ou hospitalière, peut sensiblement améliorer la tolérance à l'effort et diminuer la dyspnée des patients avec BPCO. L'efficacité de la réhabilitation pulmonaire a été confirmée à maintes reprises dans le cadre d'essais cliniques randomisés. On ne dispose en revanche d'aucune donnée à long terme concernant les effets d'un traitement anabolisant adjuvant visant à stimuler la synthèse musculaire.

Syndrome métabolique

La prévalence du syndrome métabolique est élevée chez les patients avec BPCO, puisqu'elle touche par exemple près de 50% des patients inclus dans une étude allemande [6]. Le syndrome métabolique et la BPCO ont des facteurs de risque communs. Les patients avec BPCO et syndrome métabolique sont typiquement moins actifs et présentent des taux de marqueurs sanguins de l'inflammation augmentés, indépendamment du degré de sévérité de la BPCO [6]. On suppose que l'origine de la réaction inflammatoire n'est pas uniquement à rechercher au niveau pulmonaire. L'excès de tissu adipeux joue probablement aussi un rôle important. Le tabagisme est un facteur de risque indépendant pour le développement d'un diabète de type 2 et les patients avec BPCO présentent, selon la Nurses Health Study, un risque deux fois plus élevé de diabète par rapport aux sujets contrôles. Et plus personne ne peut ignorer l'étroite relation existant entre le trouble métabolique propre au diabète et la progression de l'athérosclérose.

Cancer bronchique

Le cancer bronchique est nettement plus fréquent chez les patients avec BPCO que chez les sujets disposant d'une fonction pulmonaire normale. Il faut par ailleurs relever que le cancer des bronches est aussi plus fréquent chez les patients non-fumeurs avec BPCO que chez les sujets à la fonction pulmonaire normale, si bien que le tabagisme ne peut être rendu seul responsable de cette augmentation du risque. Il a d'autre part été montré que le diagnostic de BPCO est six fois plus fréquent chez les fumeurs atteints d'un cancer bronchique par rapport à un collectif de personnes ayant autant fumé, mais dont la fonction pulmonaire est restée intacte [7]. Il n'en reste pas moins que la BPCO est très probablement un facteur de risque indépendant de cancer bronchique.

> Le cancer bronchique est nettement plus fréquent chez les patients avec BPCO que chez les sujets disposant d'une fonction pulmonaire normale

La relation entre la BPCO et le cancer des bronches ne dépend pas du stade de la pneumopathie, même si les patients dont l'atteinte fonctionnelle pulmonaire est la plus sévère présentent également le plus grand risque de cancer. Il est probable aussi que la fumée de cigarette entretient, au-delà de ses effets carcinogènes, le processus inflammatoire chronique au niveau du poumon, favorisant ainsi les mutations de l'ADN et donc la carcinogenèse.

Dépression

Une étude chez des patients avec BPCO de Singapour, hospitalisés à l'occasion d'un épisode d'exacerbation, a trouvé sur la base d'un questionnaire une prévalence de la dépression étonnamment élevée, puisque pas moins de 44% [8]. Le risque de mortalité à un an était deux fois plus élevé chez les patients BPCO dépressifs que chez les sujets sans signes de dépression. La dépression est par ailleurs associée chez les patients avec BPCO à une compliance nettement moins bonne et à une diminution de la qualité de vie. Globalement, la dépression semble toucher un peu plus les femmes que les hommes souffrant de BPCO.
La limitation progressive de la tolérance à l'effort favorise le retrait et l'isolement social, les inquiétudes face à la progression de la maladie et de la dyspnée conduisant à une sédentarisation. Les problèmes psychiques des patients avec BPCO sont peu abordés et le déficit thérapeutique que cela suppose constitue clairement un facteur aggravant.
Différents mécanismes physiopathologiques ont été avancés pour tenter d'expliquer le développement de ces états dépressifs. Ils comprennent notamment des modifications des neurotransmetteurs induites par les cytokines produites dans le cadre du processus inflammatoire systémique de la BPCO et des troubles cérébraux dus à l'hypoxie, tant au niveau structurel que fonctionnel de certains neurotransmetteurs. On suspecte également que des facteurs liés à la dépendance à la nicotine jouent un rôle avant même que survienne la BPCO. Bien que la dépression influence négativement l'évolution de la maladie, il n'y a jusqu'ici eu que peu de travaux consacrés au traitement de la dépression dans la BPCO.

Perspectives

Les patients atteints de BPCO souffrent en règle générale de nombreuses comorbidités. L'exclusion systématique de ces patients polymorbides des grandes études de référence pour l'établissement des guidelines représente un gros inconvénient [1]. Les résultats de certaines études de premier plan prises en compte par les revues de Cochrane fondées sur les preuves se réfèrent ainsi à une cohorte souvent non représentative en pratique quotidienne. Les recommandations thérapeutiques sont donc souvent largement infondées lorsqu'elles sont appliquées à des patients polymorbides avec BPCO.
Il est essentiel d'accorder davantage d'attention aux comorbidités coexistant avec la BPCO et d'inclure désormais également ces patients dans les grandes études thérapeutiques. Si l'efficacité d'une mesure n'est pas testée dans un collectif de patients BPCO polymorbides,

les guidelines thérapeutiques resteront de simples avis d'experts ou au mieux des extrapolations douteuses. Il reste par ailleurs à vérifier, à l'aide d'études longitudinales, si la BPCO est véritablement un facteur de risque pour ces comorbidités. Cette question fait l'objet, à l'heure actuelle, d'une étude de cohorte multicentrique suisse (www.topdocs.ch), dont le but est de constituer une cohorte suisse caractéristique de patients avec BPCO, pour améliorer nos connaissances dans les domaines de la pathogenèse, du traitement et des complications de la BPCO. L'un des thèmes centraux concerne la phénotypisation des différentes formes d'évolution de la maladie et la description des mécanismes et des facteurs biologiques influençant les comorbidités des patients avec BPCO.

Correspondance:
PD Dr Malcolm Kohler
Département de pneumologie
Hôpital universitaire de Zurich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zurich
malcolm.kohler[at]usz.ch

Références

1 Boyd CM, Vollenweider D, Puhan MA. Informing evidence-based decision-making for patients with comorbidity: availability of necessary information in clinical trials for chronic diseases. PLoS One. 2012:7(8):e41601.
2 Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006;16(1):63–70.
3 Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091–7.
4 Clarenbach CF, Thurnheer R, Kohler M. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and perspectives. Expert Rev Respir Med. 2012;6(1):37–43.
5 Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D et al. COPD as a lung disease with systemic consequences clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD. 2008;5(4):235–56.
6 Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. Chest. 2009;136(4):1039–46.
7 Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J. 2009;34(2):380–6.
8 Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsikrika S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. Eur Respir J. 2012 (Published online before print August 9, 2012).

De quoi pourrait-il bien s'agir?

Qu'en pensez-vous? Une mère amène son fils de 6 ans pour une histoire de «problème avec les yeux»: «taches» blanchâtres sur le limbe iridien des deux côtés («de 10 à 2 heures»), progressant lentement mais régulièrement. Cet enfant est actif et rien n'indique qu'il ait des problèmes de vision, mais souvent ses yeux le démangent. En fait, ces taches sont comme des coquilles d'œufs et les centrales semblent parfois calcifiées. De quoi peut-il bien s'agir?

Bruno Truniger

Réponse: *Grave ou bagatelle? C'est une* ***conjonctivite printanière,*** *telle qu'elle se présente typiquement chez des patients de sexe masculin de 5 à 20 ans et qui se déclare généralement à la puberté. L'atteinte est la plupart du temps bilatérale et provoque brûlure, démangeaison, larmoiement ou photophobie. Gouttes de solution saline, antihistaminiques topiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens son recommandés. (N Engl J Med. 2012;366:647.)*