



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



BPCO : UNE MALADIE SYSTÉMIQUE ?

Coordonnée par P.R. Burgel et E. Marchand

Les facteurs pronostiques dans la BPCO : la tête, les jambes et le souffle !

Prognostic factors in COPD: The head, the legs and the breath!

A. Couillard

Fédération ANTADIR, 66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France

Reçu le 23 novembre 2009 ; accepté le 25 septembre 2010

Disponible sur Internet le 18 février 2011

MOTS CLÉS

Maladie systémique ;
Évaluations ;
Inflammation ;
BPCO ;
Index BODE

Résumé

Introduction. — La BPCO est généralement présentée aujourd'hui comme une maladie générale à point de départ respiratoire. De nombreuses manifestations extrapulmonaires et un ensemble de comorbidités viennent compliquer l'évolution naturelle de la maladie ; elles aggravent la symptomatologie, participent à l'altération de la qualité de vie, augmentent les risques d'hospitalisation et de décès des patients. Récemment, un nouveau pas a été franchi avec la mise en évidence de facteurs pronostiques indépendants de l'obstruction bronchique.

État des connaissances. — L'intolérance à l'effort, la perte d'autonomie, le niveau d'activités physiques, la diminution de l'indice de masse corporelle, la perte de masse musculaire ou de force du quadriceps, la dyspnée, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie sont de véritables facteurs prédictifs de survie chez les patients BPCO. À l'instar de l'index de BODE ou de ses versions modifiées, différents outils intégrant la valeur prédictive de plusieurs expressions de la BPCO sont actuellement validés pour estimer le pronostic vital des patients.

Conclusion. — Ces nouvelles données sont une avancée supplémentaire dans la compréhension de la maladie et l'optimisation du diagnostic, de l'évaluation et de la prise en charge des patients.

© 2011 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : annabelle.couillard@yahoo.fr

KEYWORDS

Systemic disease;
Evaluations;
Ignition;
BPCO;
BODE index

Summary

Introduction. — Today COPD is generally regarded as a generalised illness starting in the respiratory system. Numerous extra-pulmonary manifestations and a range of co-morbidities complicate the natural history of the disease. They aggravate the symptoms, affect the quality of life and increase the risks of hospital admission and death. Recently a new step has been taken with the recognition of prognostic factors that are independent of bronchial obstruction.

Background. — The true predictive factors of survival in patients with COPD are effort intolerance, loss of independence, the level of physical activity, diminution of body mass index, loss of muscle mass or quadriceps strength, dispense, anxiety, depression and quality of life. Different tools, such as the BODE index or its modifications which integrate the predictive value of several manifestations of COPD, are now validated for the estimation of life expectancy.

Conclusion. — These new data are a further advance in the understanding of the disease and the optimisation of the diagnosis, evaluation and management of patients.

© 2011 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Bien que les données varient selon les définitions utilisées, la BPCO est reconnue comme une cause majeure de mortalité et de morbidité. Sa prévalence est en constante augmentation depuis plus de 20 ans et dans la plupart des pays. D'ici 2020, cette maladie devrait se placer au troisième rang des causes de mortalité et de morbidité dans le monde, en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation du tabagisme chez la femme [1]. Aujourd'hui, la BPCO n'est plus présentée comme une maladie seulement pulmonaire, mais plutôt comme une maladie générale à point de départ respiratoire. Un ensemble de comorbidités telles que les pathologies cardiovasculaires, le cancer du poumon, le diabète, le syndrome métabolique, la dépression, l'anxiété, l'ostéoporose et l'anémie se manifestent de façon fréquente chez les patients BPCO et compliquent l'évolution naturelle de cette maladie [2]. Différents travaux ont montré que ces comorbidités influencent directement le pronostic vital des patients [3]. Ainsi, Zielinski et al. [4] ont analysé les causes de décès sur 215 patients BPCO sévères placés sous oxygénothérapie de longue durée. Dans cette étude, l'insuffisance respiratoire a représenté plus d'un tiers des causes de décès (38 %) et les pathologies cardiovasculaires, l'infection pulmonaire, l'embolie pulmonaire, le cancer du poumon ou d'autres types de cancers ont représenté les deux tiers restants des causes de décès dans cette population. Dans une autre étude portant sur des patients BPCO légers à modérés, le cancer du poumon et les complications cardiovasculaires représentaient à elles seules plus des deux tiers des causes de mortalité, alors que l'insuffisance respiratoire n'en représentait que 8 % [5]. De façon générale, les principales causes de décès chez les patients souffrant d'une BPCO légère à modérée sont le cancer du poumon et les pathologies cardiovasculaires alors que l'insuffisance respiratoire est le plus souvent la cause principale de décès chez les patients plus sévères.

Par définition, la survenue de l'une ou l'autre de ces pathologies chroniques associées peut être liée ou non à l'existence de la BPCO. En effet, la BPCO et ses comorbidités ont en commun de nombreux facteurs de risque, tels que leur association au vieillissement, à l'intoxication taba-

gique et à des prédispositions génétiques. Il est donc difficile d'établir un lien direct entre BPCO et comorbidités du fait de nombreux facteurs confondants [6]. Toutefois, différentes études suggèrent que la BPCO pourrait avoir un lien direct avec certaines de ses comorbidités, notamment les maladies cardiovasculaires ou métaboliques et le cancer [7]. La principale hypothèse avancée actuellement est que ce lien direct soit la présence d'une inflammation systémique de bas grade dans cette population [7,8].

En effet, de nombreux travaux scientifiques suggèrent l'existence d'un état inflammatoire systémique dans la BPCO, même en phase clinique stable. Ainsi, une méta-analyse a rapporté une augmentation et une activation des polynucléaires neutrophiles circulants, une augmentation des taux circulants de TNF- α , de récepteurs solubles du TNF- α , d'IL-6 et d'IL-8 ainsi qu'une élévation des protéines de phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP) et le fibrinogène [9]. Bien que les principales causes de cette inflammation systémique restent à élucider, différents mécanismes explicatifs sont fortement évoqués : une augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires par les muscles respiratoires, un débordement de l'inflammation pulmonaire dans le compartiment systémique, l'hypoxémie, le tabac, et des prédispositions génétiques [10].

Différents travaux indiquent que l'inflammation systémique pourrait jouer un rôle majeur dans la médiation des complications extrapulmonaires de la BPCO telles que la dénutrition, l'amyotrophie ou la dysfonction musculaire périphérique [9]. Cette inflammation systémique participe aussi à la morbidité et mortalité des patients BPCO. Ainsi, une étude basée sur un suivi de sept à huit ans de patients BPCO a montré que les niveaux plasmatiques de CRP étaient prédictifs de la survenue d'événements cardiovasculaires et de la mortalité par cancer dans cette population [11]. Dans le cadre d'une étude longitudinale portant sur plus de 4800 patients BPCO légers à modérés (Lung Health Study), Man et al. [12] ont mis en évidence une relation dose-dépendante étroite et significative entre les niveaux de CRP circulants et le risque de mortalité toutes causes confondues. De plus, une étude de cohorte basée sur un suivi de huit ans de 1302 patients BPCO (Copenhagen City Heart

Study) a montré que les niveaux élevés de CRP étaient des facteurs prédictifs significatifs et indépendants de mortalité dans cette population [13]. Des résultats similaires ont été rapportés par Cano et al. [14] dans le cadre d'une étude multicentrique menée sur 446 patients insuffisants respiratoires (dont 43 % de BPCO) nécessitant une oxygénothérapie de longue durée et/ou une ventilation à domicile.

- Actuellement, la BPCO est considérée non pas comme une maladie seulement pulmonaire, mais comme une maladie générale à point de départ respiratoire.
- Les comorbidités influencent directement le pronostic vital.
- Les principales causes de décès en cas de BPCO légère à modérée sont le cancer du poumon et les pathologies cardiovasculaires, et l'insuffisance respiratoire dans les formes plus sévères.
- Il n'existe pas de lien direct entre BPCO et comorbidités sauf peut-être pour les maladies cardiovasculaires ou métaboliques et le cancer, mais un lien surtout indirect du fait des facteurs de risque communs.
- Le lien direct serait une inflammation systémique de bas grade.
- L'inflammation systémique pourrait jouer un rôle majeur dans la médiation des complications extrapulmonaires de la BPCO telles que la dénutrition, l'amyotrophie ou la dysfonction musculaire périphérique, ainsi que dans la morbidité et la mortalité.
- Le taux de CRP est lié à la morbidité.

Les comorbidités et les manifestations extrapulmonaires de la BPCO ont un impact clinique considérable : elles aggravent la symptomatologie, l'incapacité à l'exercice et l'inactivité physique, elles participent à l'altération de la qualité de vie et augmentent les risques d'hospitalisation et de décès des patients [15–18]. Bien que le niveau d'obstruction bronchique ait été longtemps considéré comme le seul paramètre indicatif de la sévérité et de l'évolution de la maladie, on sait aujourd'hui que bien d'autres paramètres, au-delà du poumon, sont déterminants dans le pronostic vital des patients. En effet, des études récentes ont montré que l'incapacité à l'exercice, la perte d'autonomie, la pratique quotidienne d'activités physiques, la diminution de l'indice de masse corporelle, la perte de masse musculaire ou de force au niveau du quadriceps, la dyspnée, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie sont de véritables facteurs prédictifs de survie, indépendants de l'obstruction bronchique, chez les patients BPCO. Plusieurs outils intégrant la valeur prédictive de ces manifestations systémiques sont actuellement proposés pour évaluer le pronostic vital des patients. En pratique clinique, l'utilisation d'un index pronostique apporte une information supplémentaire, qui pourrait être utile à l'efficacité d'une prise en charge organisée et adaptée. Ces nouvelles données de la littérature, objets de cette revue, témoignent d'une véritable avancée dans la compréhension de la maladie et

l'optimisation du diagnostic, de l'évaluation et de la prise en charge des patients BPCO.

- Les comorbidités et les manifestations extrapulmonaires de la BPCO aggravent la symptomatologie, l'incapacité à l'exercice et l'inactivité physique, elles participent à l'altération de la qualité de vie et augmentent les risques d'hospitalisation et de décès.
- L'incapacité à l'exercice, la perte d'autonomie, la pratique quotidienne d'activités physiques, la diminution de l'indice de masse corporelle, la perte de masse musculaire ou de force au niveau du quadriceps, la dyspnée, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie sont des facteurs pronostiques indépendants de l'obstruction bronchique.

La dyspnée

L'impact de la dyspnée sur la qualité de vie des patients BPCO est largement décrit dans la littérature. D'un point de vue clinique, l'utilisation de la dyspnée serait même plus discriminante que celle de la sévérité de l'obstruction bronchique pour apprécier la qualité de vie des patients BPCO [19]. Récemment, différentes études sont allées plus loin et ont rapporté que le niveau de dyspnée était un facteur prédictif de mortalité chez les patients BPCO [20–22].

En effet, une étude a montré récemment que le niveau de dyspnée évalué par l'échelle MRC en cinq stades était un facteur prédictif majeur de la mortalité à trois ans chez des patients BPCO en exacerbation [22]. Plus précisément, l'analyse statistique de cette étude révèle qu'un niveau II de dyspnée représenterait un seuil clinique au-delà duquel (c'est-à-dire pour les patients dyspnéiques à la marche en terrain plat, à la marche lente ou au moindre effort) les risques de mortalité à trois ans sont particulièrement élevés. Dans une étude portant sur 183 patients BPCO stables suivis pendant cinq ans, Nishimura et al. [21] ont montré que l'utilisation du niveau de dyspnée est plus pertinente que celle de la sévérité de l'obstruction bronchique pour estimer la probabilité de survie dans cette population. Les auteurs ont mis en évidence une relation étroite et significative entre le niveau de dyspnée à l'inclusion et la mortalité des patients BPCO à cinq ans. De plus, ils ont démontré que comparativement à un niveau II de dyspnée (dyspnée à la marche en pente légère ou à la montée d'un étage), le risque relatif de mortalité à cinq ans était en moyenne de 2,21 pour une dyspnée de niveau III (à son propre rythme, arrêt nécessaire au bout d'une quinzaine de minutes), de 8,31 pour une dyspnée de stade IV (à son propre rythme, arrêt nécessaire au bout de quelques minutes) et de 61,3 pour une dyspnée de stade V (au moindre effort ou trop essoufflé pour quitter le domicile) (Fig. 1).

La capacité à l'exercice

On sait depuis plus de 35 ans que la capacité à l'exercice des patients BPCO, même légers, est diminuée compa-

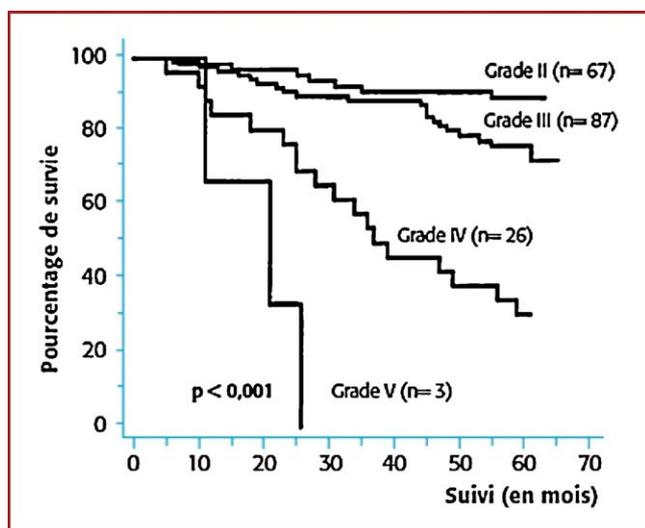


Figure 1. Survie de patients souffrant de BPCO sur cinq ans en fonction du niveau de dyspnée évalué par l'échelle à cinq stades de Fletcher [21].

- Le niveau de dyspnée est un facteur prédictif majeur de la mortalité.

rativement à celle des sujets sains. Cette diminution de la capacité à l'exercice est le résultat d'une double composante : respiratoire et musculaire périphérique [23]. Elle est aujourd'hui reconnue comme un facteur prédictif de survie chez les patients BPCO sévères. En effet, différentes études ont mis en évidence une relation étroite entre la mortalité et la VO_2 pic mesurée lors d'une épreuve triangulaire maximale [24] ou la distance réalisée au cours du test de marche de six minutes [25–28] dans cette population. De façon intéressante, la distance au test de marche de six minutes aurait une valeur prédictive de mortalité supérieure à celle de la VO_2 pic chez les patients BPCO [28].

Mais surtout, une étude récente [29] a identifié un seuil clinique attestant de la spécificité et sensibilité de la distance au test de marche de six minutes (TDM6) pour prédire la mortalité des patients BPCO. Dans cette étude portant sur 1379 patients, le seuil clinique a été calculé à 350 mètres soit 67% et 54% des valeurs prédites par les équations de référence européenne et américaine respectivement (Fig. 2). La mortalité à cinq ans (toutes pathologies confondues) était de 66% pour les patients présentant une distance au TDM6 inférieure ou égale à 350 mètres et de 30,6% pour ceux au-dessus de ce seuil. De la même façon, la mortalité des patients présentant une distance au TDM6 inférieure ou égale à 54% des valeurs théoriques européennes était de 65,7% (toutes causes de décès confondues) et 38,7% (décès directement liés à la BPCO). La mortalité des patients dont la distance au TDM6 était supérieure à ce seuil relatif était de 31% (toutes pathologies confondues) et 12% (par BPCO). Enfin, les auteurs ont observé une augmentation linéaire de la mortalité par BPCO et toutes pathologies confondues pour toute diminution de 100 mètres de la distance au TDM6 (Fig. 3).

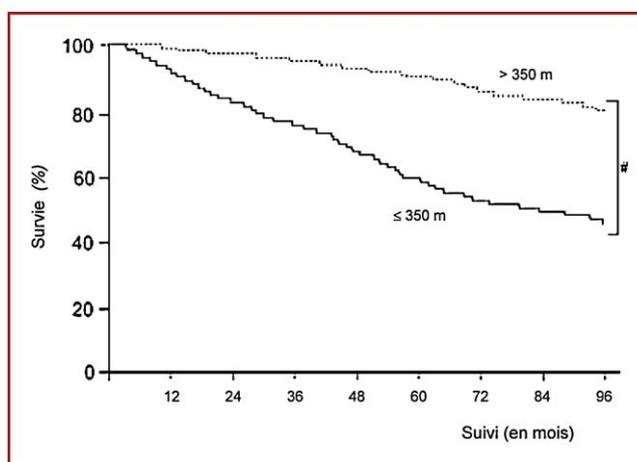


Figure 2. Survie des patients souffrant de BPCO sur 96 mois en fonction de la distance parcourue au test de marche de six minutes (inférieure/égale ou supérieure au seuil des 350 mètres) (* $p < 0,00005$) [28].

Ces résultats attestent de l'importance de l'évaluation de la capacité à l'exercice dans le pronostic vital des patients BPCO. Par ailleurs, ils soulignent que des tests simples et peu coûteux tels que le TDM6 sont aussi pertinents que des épreuves plus complexes pour obtenir des informations prédictives dans cette population. Enfin, il convient de rappeler que cette valeur prédictive de la distance au TDM6 sur la mortalité est aussi reconnue chez les patients souffrant de maladie interstitielle pulmonaire [30], d'hypertension artérielle pulmonaire [31] ou en phase de récupération après un syndrome de détresse respiratoire aigu [32].

Le niveau d'activité physique au quotidien

Depuis ces quelques dernières années, un intérêt croissant est porté à l'évaluation et l'impact clinique de l'activité physique chez les patients BPCO. Une étude a montré que

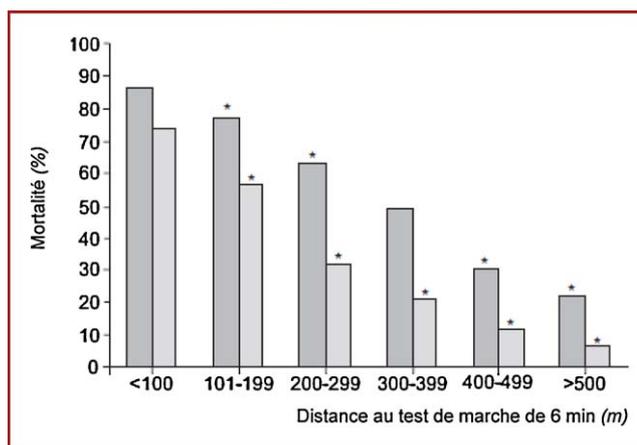


Figure 3. Mortalité (gris foncé : toutes causes confondues ; gris clair : liée directement à la BPCO) évaluée lors d'un suivi moyen de 55 ± 29 mois chez des patients souffrant de BPCO en fonction de la distance parcourue au test de marche de six minutes (* $p < 0,05$) [29].

- La diminution de la capacité à l'exercice est due à deux facteurs, respiratoire et musculaire périphérique.
- On note une relation étroite entre la mortalité et la VO_2 pic mesurée lors d'une épreuve triangulaire maximale ou la distance au cours du test de marche de six minutes.
- Il existe un seuil clinique pronostique de 350 m pour la distance de marche.
- En cas de BPCO, la distance au test de marche de six minutes aurait une valeur prédictive de mortalité supérieure à celle de la VO_2 pic.

lorsqu'ils sont interrogés sur leurs activités physiques quotidiennes, les patients BPCO sous-estiment le temps passé en position assise et sur-estiment leur temps de déambulation [33]. L'utilisation récente des méthodes objectives telles que l'actimétrie ou l'accélérométrie a permis de démontrer que le niveau quotidien d'activité physique est particulièrement faible dans cette population, même aux premiers stades de l'obstruction bronchique. En effet, une étude a montré que les patients BPCO stables ont une diminution de quasiment 50% du temps passé quotidiennement à la marche comparativement à des sujets sains appariés sur l'âge, à laquelle s'ajoute une diminution de 25% de l'intensité du mouvement à la marche [34] (Fig. 4). Non seulement les patients marchent moins, mais aussi plus lentement ! Au-delà de la déambulation, ces patients restent aussi moins longtemps en position debout et beaucoup plus longtemps en position assise ou couchée [34]. Il a été montré que les BPCO passent en moyenne $64 \pm 15\%$ de leur temps en position assise ou couchée et seulement $33 \pm 16\%$ de leur temps à la marche ou en position debout, alors que pour les sujets sains, ces proportions sont respectivement de $46 \pm 16\%$ et de $52 \pm 16\%$.

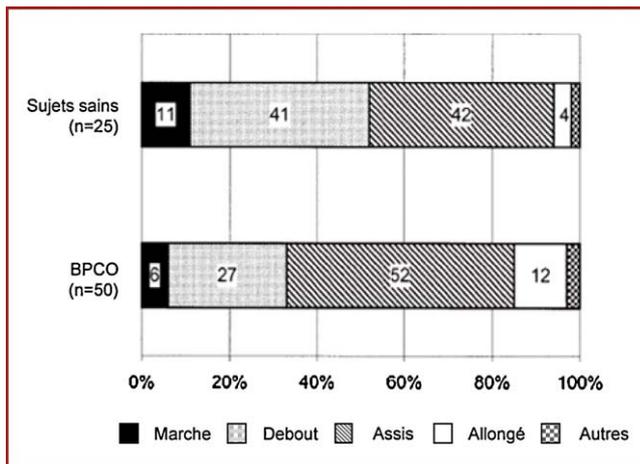


Figure 4. Pourcentage de temps passé sur une journée pour différentes activités comptabilisées par un accéléromètre triaxial chez des patients souffrant de BPCO stable et des sujets sains appariés pour l'âge. Autres : bicyclette ou activité indéterminée [34].

L'oxygénothérapie de longue durée (OLD) et l'ensemble des contraintes liées aux dispositifs (poids des appareils, remplissage régulier des bouteilles, etc.) semblent aggraver l'inactivité des patients. En effet, il a été montré qu'en comparaison à un groupe de sujets sains et pour un même niveau d'obstruction bronchique, la quantité quotidienne d'activités physiques est diminuée de 49% chez les BPCO sans OLD et de 79% chez les patients sous OLD [35]. Enfin, les épisodes d'exacerbations sont eux aussi reconnus comme des facteurs aggravants de la sédentarité dans cette population. Pitta et al. [36] ont objectivement quantifié l'activité physique quotidienne de patients BPCO au deuxième et au septième jour de leur hospitalisation pour exacerbation puis un mois après leur sortie de l'hôpital. Les auteurs rapportent que la médiane du temps passé aux activités de marche ou en position debout est de 7% au deuxième jour, de 9% au septième jour et seulement de 19% un mois après la sortie de l'hôpital. Il apparaît clairement que le niveau d'activités physiques pendant et même un mois après une exacerbation est particulièrement faible, et bien en dessous de celui observé chez des patients BPCO en état stable.

La diminution de l'activité physique des patients BPCO est très souvent présentée comme la conséquence des symptômes, manifestations systémiques et comorbidités de la maladie tels que la dyspnée, la fatigabilité, la dysfonction musculaire périphérique, l'intolérance à l'effort, la dépression etc. Toutefois, l'ensemble des travaux de la littérature démontre aussi que l'inactivité physique est un élément déterminant dans l'évolution naturelle de la BPCO et le pronostic vital des patients. En effet, la sédentarité inscrit les patients dans un cercle vicieux dominé par l'aggravation de l'essoufflement, de l'intolérance à l'effort, de l'isolement social, de la dépression etc. qui insidieusement aboutit à une altération profonde de la qualité de vie et une augmentation des hospitalisations et de la mortalité des patients [36–38]. Par ailleurs, il a été montré qu'à même niveau d'obstruction bronchique, les patients BPCO inactifs ont un nombre plus élevé de comorbidités [39]. Enfin, Garcia-Aymerich et al. [40] ont analysé la relation entre le niveau d'activité physique et la survenue d'un décès chez 2386 patients BPCO suivis pendant en moyenne 12 ans. Dans cette étude, l'activité physique était évaluée par un questionnaire, intégrant l'ensemble des activités physiques professionnelles et de loisirs pratiquées sur les 12 derniers mois. Les niveaux étaient divisés en quatre catégories : très faible, faible (moins de deux heures par semaine de bicyclette ou de marche), modéré (entre deux et quatre heures par semaine de bicyclette ou de marche) et élevé (plus de quatre heures par semaine de bicyclette ou de marche ou toute autre activité physique soutenue pratiquée fréquemment). Les auteurs montrent que les risques de décès (toutes causes confondues et de cause respiratoire) sont significativement plus élevés chez les patients qui ne font pas ou très peu d'activités physiques comparativement à ceux qui en font de façon régulière. Cette étude montre plus précisément qu'un niveau d'activité physique équivalent à deux heures hebdomadaires de marche ou de bicyclette est associé à une réduction de 30% des risques de décès chez les patients BPCO (Fig. 5). Au regard de l'ensemble de ces données, il apparaît clairement que la pratique d'une activité régulière simple, telle que la marche 30 minutes par jour, doit être encouragée chez les patients.

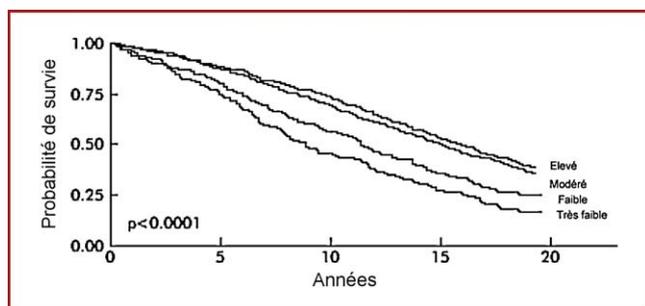


Figure 5. Survie en fonction du niveau d'activités physiques pratiquées au cours des 12 derniers mois (élevé, modéré, faible ou très faible) [40].

- Le niveau quotidien d'activité physique est très faible en cas de BPCO, surtout s'il s'y ajoute les contraintes de l'oxygénothérapie de longue durée.
- Les épisodes d'exacerbations sont des facteurs aggravants de la sédentarité.
- La diminution de l'activité physique fait partie de l'évolution naturelle de la BPCO, en dehors des manifestations systémiques et des comorbidités de la maladie.
- Le risque de décès est plus élevé quand l'activité physique est faible, et cette dernière doit donc être encouragée.

Perte de poids et amyotrophie périphérique

L'existence d'une perte de poids anormale est un phénomène décrit depuis plus de 50 ans dans la BPCO. Toutefois, son incidence dépend étroitement de la sévérité de l'obstruction bronchique et de la méthode utilisée pour le diagnostic (un certain pourcentage du poids idéal ou un indice de masse corporelle inférieur à un certain seuil). De nombreuses études ont identifié la perte de poids et la baisse de l'indice de masse corporelle (IMC) comme des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les patients BPCO [41]. Dans le cadre d'une étude portant sur 2132 patients BPCO suivis pendant 17 ans, Landbo et al. [42] ont mis en évidence une augmentation significative de la mortalité chez les patients BPCO présentant un IMC bas ($< 20 \text{ kg/m}^2$) comparativement aux patients présentant un IMC normal ($> 20 \text{ kg/m}^2$). Toutefois, l'effet de l'IMC sur la mortalité semble dépendre étroitement de la sévérité de l'obstruction bronchique. En effet, les résultats de cette étude montrent que l'IMC est un facteur prédictif significatif de la mortalité (toutes causes confondues) chez les patients BPCO sévères, alors que cette relation IMC–mortalité n'apparaît plus significative chez les patients souffrant d'une BPCO légère à modérée. Par ailleurs, Chailleux et al. [43] ont analysé la relation entre IMC et mortalité sur une cohorte de 4088 patients souffrant d'une BPCO sévère et nécessitant une oxygénothérapie de longue durée. Les auteurs ont montré que le taux de survie à cinq ans dans cette population était de 24 %, 34 %, 44 % et 59 % pour les patients présentant respectivement un IMC inférieur à 20, entre 20 et 24,

entre 25 et 29 ou supérieur ou égal à 30 kg/m^2 . De la même façon, Cano et al. [14] ont montré que l'IMC était un facteur prédictif indépendant de la mortalité à un ou deux ans chez des patients présentant une insuffisance respiratoire avec oxygénothérapie de longue durée et/ou ventilation à domicile. Concernant l'évolution du poids, Prescott et al. [44] ont rapporté que la diminution de l'IMC de trois unités en cinq ans était associée à une augmentation très significative de la mortalité dans cette population (pour un patient mesurant 170 cm, un changement d'IMC de une unité correspond à une perte de poids de 3,89 kg). Il a aussi été montré que les patients qui ne reprenaient pas de poids à la suite d'un programme nutritionnel avaient un pronostic vital aggravé [45]. La perte de poids reste un paramètre clinique majeur dans l'évaluation nutritionnelle des patients BPCO. Toutefois, les données récentes de la littérature indiquent que le simple calcul de l'IMC peut être insuffisant pour évaluer correctement les déséquilibres nutritionnels des patients BPCO. En effet, différentes études ont montré qu'un poids normal pouvait masquer une perte significative de la masse musculaire chez les patients BPCO [46,47]. Cette amyotrophie est aujourd'hui reconnue comme un facteur prédictif de mortalité plus sensible que l'IMC chez les patients BPCO. Marquis et al. [48] ont utilisé la tomodynamométrie pour mesurer la surface musculaire transversale à mi-cuisse chez 142 patients BPCO en état stable. Après un suivi moyen de plus de trois ans, ces auteurs ont montré que pour une même sévérité d'obstruction bronchique, la probabilité de survie était divisée par deux chez les patients ayant une surface musculaire inférieure à 70 cm^2 (attestant d'une atrophie musculaire périphérique) comparativement à ceux présentant une surface musculaire à la mi-cuisse supérieure à 70 cm^2 . Ce premier résultat a mis en évidence l'impact de l'amyotrophie périphérique sur l'espérance de vie des patients BPCO, principalement chez ceux présentant une obstruction bronchique sévère. L'autre intérêt de cette étude a été de montrer que la surface musculaire devait être déterminée par une technique fiable telle que la tomodynamométrie, puisqu'elle ne pouvait être précisément estimée par des critères anthropométriques simples comme l'indice de masse corporelle ou la mesure de la circonférence musculaire fémorale. En effet, l'utilisation d'une équation, préalablement calculée par les auteurs et prenant en compte le genre, le pli cutané quadricipital et la circonférence musculaire fémorale conduisait à un risque d'erreur moyen de près de 30 % [48]. Toutefois, l'utilisation de la tomodynamométrie dans l'évaluation clinique reste peu accessible pour les praticiens et limitée pour les patients en raison de l'exposition aux radiations. Plus récemment, Swallow et al. [49] ont montré que le risque de mortalité à cinq ans chez des patients BPCO en état stable était inversement corrélé à la force maximale isométrique du quadriceps. Ils ont aussi rapporté que la perte de force périphérique était associée à une réduction de 30 % de la probabilité de survie à quatre ans dans cette population (Fig. 6). Cette mesure de la force maximale isométrique du quadriceps est facilement réalisable dans les centres d'explorations fonctionnelles. La systématisation de cette évaluation permettrait d'optimiser l'évaluation et de mieux identifier les patients dont le pronostic vital à court et moyen termes est sérieusement engagé.

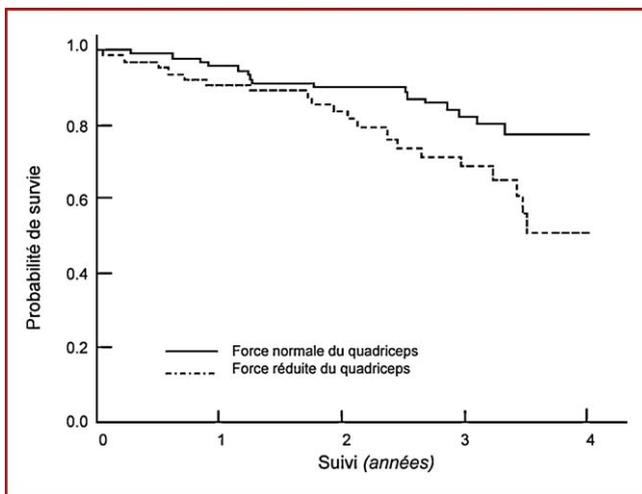


Figure 6. Survie de patients souffrant de BPCO avec une force de quadriceps normale ou réduite (définie par une force de contraction volontaire maximale du quadriceps inférieure à 120% de l'indice de masse corporelle). Les courbes sont significativement distinctes, $p=0,017$ [49].

- La perte de poids et la baisse de l'indice de masse corporelle sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité chez les patients BPCO.
- Dans la BPCO sévère, l'IMC est un facteur prédictif significatif de la mortalité, mais non dans la BPCO légère à modérée.
- L'amyotrophie, déterminée par tomodynamométrie, est en fait un facteur prédictif de mortalité plus sensible que l'IMC en cas de BPCO.
- La perte de force périphérique diminue de 30% la probabilité de survie.

L'index BODE

L'avancée récente la plus marquante dans le domaine de l'évaluation du pronostic des patients BPCO est certainement la mise au point d'un index composite dit « index BODE » simple et très performant [50]. Cet index intègre quatre composantes : le niveau d'obstruction bronchique, la dyspnée, la tolérance à l'effort (évaluée par le test de marche de six minutes) et l'indice de masse corporelle. Pour la première fois, l'index BODE considère la valeur pronostique des manifestations systémiques de la maladie ; il constitue un nouveau moyen de classer et suivre l'évolution des patients BPCO, plus pertinent que tout index isolé pour déterminer la sévérité de la maladie.

Différentes études ont montré que le score obtenu par l'index BODE est beaucoup plus discriminant que le seul niveau d'obstruction bronchique pour prédire la mortalité des patients BPCO à cinq ans. Dans leur conception de l'outil, les auteurs ont pu établir que la survie à 52 semaines dans le quartile 1 (score entre 0 et 2) était de 80% environ, tandis qu'elle était de 70% environ dans le quartile 2 (score de 3 ou 4), de 60% environ dans le quartile 3 (score de 5 ou 6) et de 20% dans le quartile 4 (score de 7 à 10) [51] (Fig. 7).

De plus, différentes études ont mis en évidence la sensibilité de l'index BODE aux effets d'une thérapeutique et montré que l'évolution d'un score de BODE pouvait elle aussi être utilisée comme un outil pronostique chez les patients BPCO [51]. En effet, Imfeld et al. [52] ont analysé la valeur prédictive de l'évolution du score de l'index BODE sur la survie de patients BPCO présentant un emphysème sévère et éligibles pour une réduction de volume pulmonaire. Les auteurs ont montré que la diminution du score de l'index BODE, observée dans les trois mois suivant l'opération, était significativement corrélée à la probabilité de survie des patients. Plus précisément, ils ont distingué trois catégories de scores de l'index BODE (catégorie 1 : score entre 0 et 2 ; catégorie 2 : score entre 3 et 5 ; catégorie 3 : score entre 6 et 10) et montré que la diminution du score de l'index BODE à une catégorie inférieure trois mois après la réduction de volume pulmonaire était associée à une réduction de plus de 40% de la mortalité à cinq ans dans cette population. Une nouvelle fois, le score de BODE postopératoire s'est révélé plus discriminant que le VEMS, la dyspnée ou la tolérance à l'effort pour prédire la survie à moyen terme de cette population. Dans une étude randomisée portant sur 1218 patients BPCO avec emphysème sévère, Martinez et al. [53] ont analysé si la variation du score de l'index BODE induite par une thérapeutique (réduction de volume pulmonaire ou traitements pharmacologiques) pouvait être prédictive de la mortalité à court et moyen termes. Les auteurs rapportent que quelle que soit la voie thérapeutique, toute augmentation du score de l'index BODE supérieure à un point est associée à une multiplication par 2 à 2,5 du risque de décès à 6, 12 et 24 mois, alors que toute diminution du score de BODE de plus d'un point divise par 2 le risque de mortalité dans les mêmes temps. La sensibilité du score de l'index BODE et la valeur prédictive de son évolution ont été confirmées dans le contexte de la réhabilitation respiratoire. En effet, Cote et al. [54] ont montré que le score de BODE des patients BPCO réhabilités pendant trois mois est en moyenne amélioré de 19% puis retourne aux valeurs de départ dans les deux années suivantes, alors que le score de BODE des patients non réhabilités est en moyenne aggravé de 18% dans le même temps. Surtout, les auteurs évoquent la notion d'un seuil minimal de bénéfiques et montrent que la mortalité à deux ans est significativement moindre chez les patients dont le score de BODE s'est amélioré suite à la réhabilitation respiratoire, comparativement aux patients non réhabilités.

Récemment, différentes études ont évalué si certains paramètres de l'index BODE pouvaient être remplacés par d'autres, et certaines ont même essayé de simplifier cet index pour le rendre plus facilement réalisable en pratique clinique. Ainsi, Soler Cataluna et al. [18] ont montré que l'ajout de la fréquence des exacerbations ne modifie pas de façon significative la valeur prédictive de l'index BODE sur la mortalité des patients BPCO. Par ailleurs, ces auteurs ont précisé que le fait de remplacer la composante de la tolérance à l'effort (test de marche de six minutes) par la fréquence des exacerbations ne modifiait pas non plus la capacité pronostique de l'index BODE. Dans une autre étude portant sur plus de 400 patients suivis pendant six ans en moyenne, Cote et al. [55] ont montré que la valeur pronostique de l'index BODE reste inchangée lorsque la distance au test de marche de six minutes est remplacée par la VO_2 pic, exprimée en pourcentage des valeurs pré-

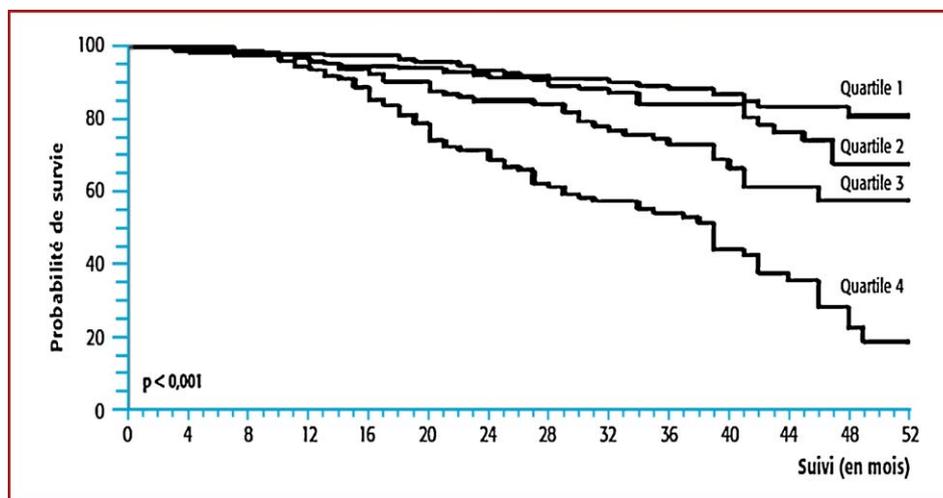


Figure 7. Survie de patients souffrant de BPCO sur cinq ans en fonction du quartile de l'index de BODE (quartile 1 : entre 0 et 2 ; quartile 2 : entre 3 et 4 ; quartile 3 : entre 5 et 6 ; quartile 4 : entre 7 et 10) [50].

dites et déterminée par une épreuve d'effort triangulaire maximale.

Récemment, une étude publiée dans le Lancet [56] a proposé un nouvel indice, ADO, intégrant l'âge, la dyspnée et l'obstruction bronchique. Cet indice aurait une valeur prédictive à trois ans comparable à celle de l'index BODE. Par exemple, des patients BPCO présentant un score de BODE et d'ADO de 5 sur 10 auraient une probabilité de mortalité à trois ans de 31,7% et 30,8% respectivement. Ce nouvel outil pronostique apparaît particulièrement simple et facilement utilisable. Toutefois, sa pertinence et sa spécificité restent à ce jour fortement discutées. En effet, cet indice accorde une place importante à l'âge, un paramètre de facto lié au pronostic mais pas de manière propre à la BPCO. De plus, il ne reflète pas ou très peu les atteintes systémiques de la maladie.

- L'index composite BODE intègre quatre composantes : le niveau d'obstruction bronchique, la dyspnée, la tolérance à l'effort (évaluée par le test de marche de six minutes) et l'indice de masse corporelle, et il est plus sensible que tout index isolé.
- La diminution de l'index BODE à trois mois après la réduction de volume pulmonaire abaisse la mortalité à cinq ans de plus de 40% et inversement.
- La réhabilitation respiratoire améliore le score de BODE.
- Un nouvel indice, l'ADO, intégrant l'âge, la dyspnée et l'obstruction bronchique, aurait une valeur prédictive à trois ans comparable à celle de l'index BODE et il est particulièrement simple et facilement utilisable.
- La pertinence et la spécificité de l'index ADO reste objet de débats.

La perte d'autonomie

Bien en deçà d'une limitation pour des efforts physiques modérés ou importants, certains patients BPCO peuvent aussi être limités pour des simples activités de la vie quotidienne. En effet, des patients souffrant de maladie très sévère peuvent présenter une dyspnée et une atteinte

musculaire telles qu'ils sont partiellement ou totalement dépendants d'une aide pour la réalisation des gestes de la vie quotidienne aussi simples que la toilette, l'habillage ou la déambulation. Au moyen de l'index de Barthel, une étude a analysé l'évolution de l'autonomie au cours d'une période d'hospitalisation pour exacerbation [57]. Les résultats montrent clairement qu'au deuxième jour de leur hospitalisation, les patients BPCO ont perdu 50% de leur autonomie par rapport aux 15 jours précédant leur admission et présentent une dépendance fonctionnelle légère à moyenne voire sévère. Après une durée moyenne de neuf jours d'hospitalisation, l'autonomie s'améliore légèrement mais reste amputée de 33% par rapport à la valeur basale. Dans 60% des cas, les patients n'ont pas récupéré totalement leur d'autonomie même trois mois après leur exacerbation ; celle-ci reste amputée de plus de 12% comparativement à la valeur avant l'hospitalisation [57]. Toutefois, il convient de préciser que cette étude portait sur une population gériatrique (> 90 ans), ce qui limite sa pertinence dans le contexte. Mais d'autres études portant sur une population plus générale, gériatrique ou non, ont montré que le niveau de dépendance fonctionnelle était un facteur prédictif significatif de mortalité pendant ou après un épisode d'exacerbation [58–60]. L'une des études a notamment montré que des niveaux de dépendance fonctionnelle légère (l'index de Barthel entre 85 et 40), moyenne (entre 39 et 20) ou sévère/totale (entre 19 et 0) au moment de l'admission multiplient respectivement par 2, 3,5 et 3,5 les risques de mortalité pendant l'hospitalisation. Pour les patients ayant survécu à l'épisode d'exacerbation, la chance de survie à un an est étroitement liée à leur niveau d'autonomie à la sortie de l'hôpital. Ces données soulignent l'importance des programmes spécifiques de réentraînement initiés dès la phase d'exacerbation et visant la reconquête de l'autonomie des patients BPCO [61]. À ce sujet, une méta-analyse a rapporté que le réentraînement précoce peut diminuer de 76% les risques de ré-hospitalisation et de 55% les risques de mortalité des patients BPCO dans l'année suivant l'exacerbation [62].

- La perte d'autonomie peut concerner les simples activités de la vie quotidienne.
- Au deuxième jour de leur hospitalisation, les patients BPCO ont perdu 50% de leur autonomie par rapport aux 15 jours précédant leur admission.
- La chance de survie à un an est étroitement liée à l'autonomie à la sortie de l'hôpital.

Le profil psychologique

Il est important de préciser que le stress psychologique induit par la maladie, le manque de contrôle sur les symptômes, le regard des autres, l'insatisfaction dans la vie conjugale, le tabagisme, l'hypoxémie, l'inflammation, les traitements au long cours sont autant de facteurs de risque d'altération de la qualité de vie mais aussi... d'anxiété et de dépression chez les patients BPCO. L'anxiété et la dépression sont deux comorbidités étroitement liées et bien reconnues actuellement dans cette maladie [63]. De façon générale, la prévalence du sentiment d'anxiété est estimée entre 2 et 96% chez les patients BPCO! Toutefois, on peut distinguer le désordre général lié à une anxiété chronique dont la prévalence est estimée entre 10 et 33% de la population BPCO et la répétition des épisodes transitoires d'anxiété intense dont la prévalence est estimée entre 8 et 67% selon les études [64,65]. Globalement, on estime que la prévalence de la dépression varierait de 6 à 80% chez les patients BPCO, avec une moyenne sur la majorité des études les plus complètes aux environs de 40% [66]. Il convient toutefois de distinguer la dépression sévère, nécessitant une intervention médicale et dont la prévalence est estimée entre 19 et 42% chez les patients BPCO en état stable [67,68]. Différents travaux ont montré que l'anxiété et la dépression étaient de véritables facteurs prédictifs de survie chez les patients BPCO. Deux études ont notamment rapporté que le score de dépression, obtenu au cours de l'hospitalisation par l'échelle de Yesavage ou le questionnaire Hospital Anxiety Depression, était corrélé de façon étroite et significative avec la mortalité à un ou deux ans suivant l'exacerbation chez des patients BPCO [58,69]. L'une de ces études a montré que, dans cette population, le risque de mortalité à deux ans était trois fois plus important chez les patients souffrant d'une dépression sévère (score de Yesavage ≥ 11) comparativement aux patients non dépressifs (score de Yesavage < 5). Ces études se sont concentrées sur une population de patients en exacerbation; il est donc tout à fait probable que les symptômes de la dépression aient été majorés dans ce contexte. Toutefois, d'autres études ont confirmé l'impact pronostique de l'état psychologique, même chez les patients BPCO en état stable.

Ainsi, dans une étude récente portant sur 122 patients BPCO en état stable suivis pendant sept ans, De Voogd et al. [70] ont montré que le niveau d'anxiété-dépression, mesuré par le questionnaire Hospital Anxiety Depression, était un facteur prédictif significatif de mortalité. Dans une autre étude, ces mêmes auteurs ont montré que la présence de nombreux symptômes dépressifs (score au questionnaire Beck Depression Inventory supérieur ou égal à 19) était

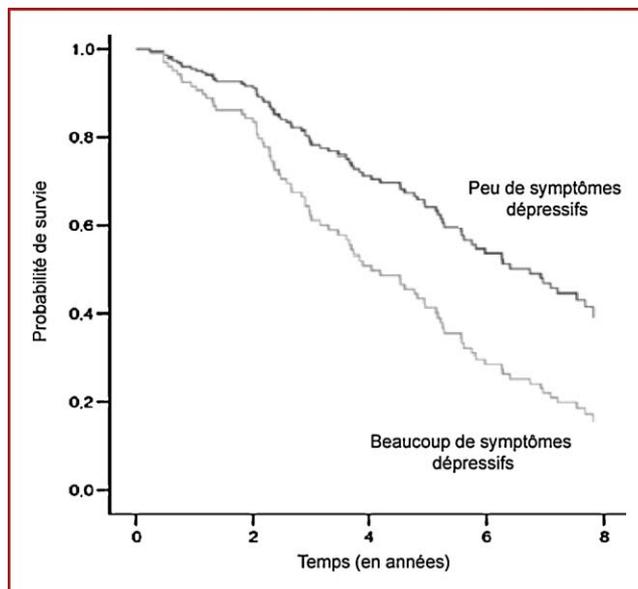


Figure 8. Survie de patients souffrant de BPCO stables présentant peu (score au questionnaire Beck Dépression Inventory inférieur à 19) ou beaucoup de symptômes de dépression (score supérieur ou égal à 19) [70].

étroitement liée à la mortalité des patients BPCO stables, indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'intolérance à l'effort [71]. En comparaison aux patients présentant peu de symptômes dépressifs, ceux présentant de nombreux symptômes ont un risque de mortalité à court et moyen termes (toutes pathologies confondues) quasiment doublé (odds ratio : 1,93 ; 95% intervalle de confiance : 1,12–3,33) (Fig. 8). La qualité de vie et le profil psychologique (dépression, anxiété, humeur, gestion de la maladie...) jouent un rôle majeur dans le pronostic vital des patients BPCO; pourtant, ils restent souvent sous-estimés voire ignorés par les praticiens. Ces paramètres psychologiques et la qualité de vie devraient être considérés au même titre que les paramètres physiologiques dans l'évaluation et l'accompagnement des patients BPCO.

- L'anxiété et la dépression sont de véritables facteurs prédictifs de survie chez les patients BPCO.
- La prévalence de l'anxiété chronique est estimée entre 10 et 33% de la population BPCO et celle des épisodes transitoires d'anxiété intense entre 8 et 67% selon les études.
- La prévalence de la dépression est en moyenne de 40% chez les patients BPCO.
- Le risque de mortalité est quasiment doublé à court et moyen termes quand les symptômes dépressifs sont nombreux.
- Les paramètres psychologiques et la qualité de vie devraient avoir la même place que les paramètres physiologiques dans l'évaluation et l'accompagnement des patients BPCO.

La qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie dans la BPCO a fait l'objet de nombreux travaux, qui montrent souvent une percep-

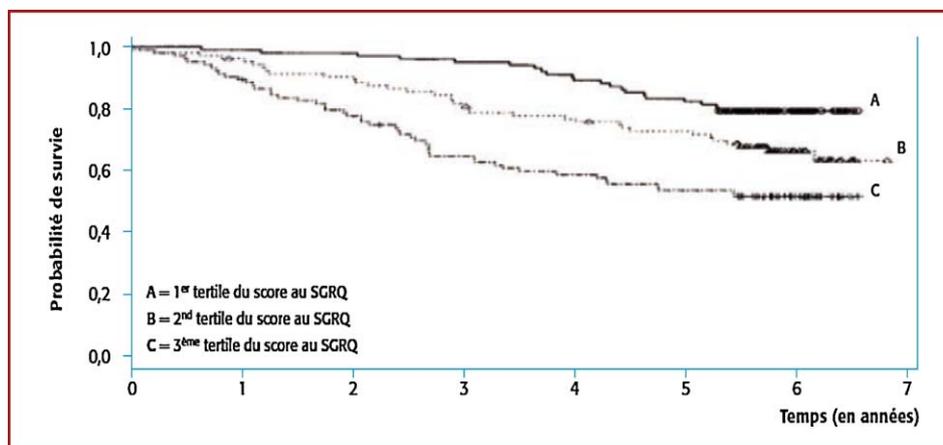


Figure 9. Survie de patients souffrant de BPCO (n = 312) en fonction des tertiles du score obtenu au questionnaire de qualité de vie (SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire) [72].

tion médiocre par les patients de leur état de santé et de leurs relations avec les autres et l'environnement. Depuis les années 2000, les travaux sont allés au-delà de la simple évaluation de la qualité de vie ; ils ont démontré qu'elle représentait un facteur prédictif de survie indépendant à court et moyen termes dans la BPCO [24,72–75]. Dans une étude portant sur 303 patients BPCO en état stable, Domingo-Salvany et al. [76] ont analysé l'influence de la qualité de vie (mesurée par deux questionnaires, l'un spécifique et l'autre générique) sur la mortalité à cinq ans. Après ajustement de leur modèle d'analyse multivariée pour certains paramètres cliniques tels que l'âge, l'indice de masse corporelle ou l'obstruction bronchique, les auteurs rapportent que le score de qualité de vie, qu'il soit générique ou spécifique, est indépendamment lié à la mortalité respiratoire ou de toute autre cause chez les patients BPCO. D'autres études ont confirmé ces résultats et montré qu'une altération profonde de la qualité de vie peut être associée à une réduction de 50% de la probabilité de survie à moyen terme chez les patients BPCO [72] (Fig. 9). Par ailleurs, Almagro et al. [58] ont rapporté que le score obtenu au domaine de « l'activité limitée par la dyspnée » dans le Chronic Respiratory Disease Questionnaire, est un facteur prédictif significatif (odds ratio = 2,62 ; 95% intervalle de confiance : 1,43–4,78) de la mortalité dans les deux années suivant une exacerbation chez des patients BPCO. Enfin, il est montré que toute augmentation de quatre points sur le score total de qualité de vie obtenu par le Saint Georges Respiratory Questionnaire (augmentation reconnue comme étant associée à une diminution cliniquement significative de la qualité de vie) est associée à une augmentation du risque de décès toutes pathologies confondues de 5,1% (95% intervalle de confiance : 0,97–9,4%) et une augmentation du risque de décès de cause respiratoire de 12,9% (95% intervalle de confiance : 4,5–22%) chez les patients BPCO [76].

Conclusion

Il est aujourd'hui indispensable de considérer la BPCO comme une maladie générale à point de départ res-

- La qualité de vie est un facteur prédictif de survie indépendant à court et moyen termes dans la BPCO (mortalité d'origine respiratoire ou de toute autre cause).
- Une altération profonde de la qualité de vie peut diminuer de moitié la probabilité de survie à moyen terme chez les patients BPCO.

piratoire. Ses manifestations extrapulmonaires et ses comorbidités sont nombreuses ; elles jouent un rôle majeur dans l'évolution naturelle de la maladie et le pronostic vital des patients. Les travaux récents de la littérature démontrent que l'évaluation pronostique doit respecter une démarche globale et intégrée, allant des poumons aux muscles périphériques en passant par les comorbidités, la capacité physique, la pratique d'activités physiques, la dyspnée, le statut nutritionnel, l'anxiété, la dépression et l'altération de la qualité de vie. Cette vision globale du « patient avec sa maladie » est le garant d'un diagnostic et d'une prise en charge efficace et adaptée. À l'instar de l'index de BODE ou de ses versions modifiées, différents outils intégrant la valeur prédictive de plusieurs expressions de la BPCO sont actuellement validés pour estimer le pronostic vital des patients. Toutefois, l'utilisation de ces outils est encore trop discrète et leur impact sur la prise en charge thérapeutique reste difficile à définir.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt potentiel en rapport avec le thème de l'article.

POINTS ESSENTIELS

Il existe des facteurs pronostiques indépendants de l'obstruction bronchique au cours de la BPCO. Ces facteurs sont l'intolérance à l'effort, la perte d'autonomie, la baisse de l'activité physique, la diminution de l'indice de masse corporelle, la perte de masse musculaire ou de force du quadriceps, la dyspnée, l'anxiété, la dépression et la mauvaise qualité de vie.

Références

- [1] Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and cost of COPD. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
- [2] Bourdin A, Burgel PR, Chanez P, Garcia G, Perez T, Roche N. Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur Respir Rev* 2009;114:198–212.
- [3] Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245–57.
- [4] Zielinski J, McNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43–7.
- [5] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5-year mortality: a randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2005;142:233–9.
- [6] Burgel PR. Comorbidités dans la BPCO : causes ou conséquences? *Rev Mal Respir* 2008;25:12–5.
- [7] Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systemic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–9.
- [8] Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367–70.
- [9] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574–80.
- [10] Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of "overspill" of inflammatory mediators from the lung? Review of the evidence. *Thorax* 2010;65:930–6.
- [11] Sin DD, Man P. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85:141–7.
- [12] Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849–53.
- [13] 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;175:250–5.
- [14] Cano N, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I, Cynober L, Gerard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126:540–6.
- [15] Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences, clinical impacts, mechanisms and potential for early intervention. *COPD* 2008;5:235–56.
- [16] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165–85.
- [17] Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962–9.
- [18] Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692–9.
- [19] Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T. A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999;116:1632–7.
- [20] Schembri S, Anderson W, Morant S, Winter J, Thompson P, Pettitt D, et al. A predictive model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103:1461–7.
- [21] Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434–40.
- [22] Tsimogianni AM, Papiris SA, Stathopoulos GT, Manali ED, Rousos C, Kotanidou A. Predictors of outcome after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med* 2009;24:1043–8.
- [23] Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in patients with COPD: potential contribution of oxidative stress. *Eur Respir J* 2005;26:703–19.
- [24] Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544–9.
- [25] Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28–33.
- [26] Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. NETT Research Group; predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326–34.
- [27] Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6 min walk test as predictors of long term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746–52.
- [28] Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake and mortality in COPD. *Chest* 2007;132:1778–85.
- [29] C.G., Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the six minute walk test. *Eur Respir J* 2008;31:571–8.
- [30] Eaton T, Young P, Milne D, et al. Six minute walk, maximal exercise test: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1150–7.
- [31] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita AM, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–92.
- [32] Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J* 2003;348:683–93.
- [33] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1979–85.
- [34] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972–7.
- [35] Sandland CJ, Singh SJ, Curcio A, Jones PM, Morgan MD. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:181–3.

- [36] Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536–44.
- [37] Garcia-Aymerich J, Serra I, Gómez FP, Farrero E, Balcells E, Rodríguez DA, et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest* 2009;136:62–70.
- [38] Garcia-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Estudi del Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100–5.
- [39] Watz H, Washki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:743–51.
- [40] Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772–8.
- [41] King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. The proceedings of the American Thoracic Society 2008;5:519–23.
- [42] Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856–61.
- [43] Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003;123:1460–6.
- [44] Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20:539–44.
- [45] Schols AM, Slagen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791–7.
- [46] Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79–83.
- [47] Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007;132:164–9.
- [48] Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, Leblanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809–13.
- [49] Swallow E, Reyes D, Hopkinson N, Man W, Porcher R, Cetti E, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:115–20.
- [50] Celli BR, Cote CG, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. The body mass-index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in COPD. *N Engl J* 2004;350:1005–12.
- [51] Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med* 2008;102:S27–35.
- [52] Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi E. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006;129:873–8.
- [53] Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R, Murray S, Curtis JL, et al. Longitudinal change in the BODE index predicts mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:491–9.
- [54] Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005;26:630–6.
- [55] Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1269–74.
- [56] Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, Ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704–11.
- [57] Formiga F, Lopez-Soto A, Masanes F, Chivite D, Sacanella E, Pujol R. Influence of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure on functional decline after hospitalization in nonagenarian patients. *Eur J Intern Med* 2005;16:24–8.
- [58] Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121:1441–8.
- [59] Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, et al. Relationship between functional loss before hospital admission and mortality in elderly persons with medical illness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1180–3.
- [60] Minicuci N, Maggi S, Noale M, et al. Predicting mortality in older patients. The VELCA study. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:328–35.
- [61] Couillard A, Prefaut C. Electrostimulation dans la réhabilitation des patients BPCO : pertinence ou facétie? *Rev Mal Respir* 2010;27:113–24.
- [62] Puhan M, Scharplatz M, Trooster T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality—a systemic review. *Respir Research* 2005;6:54.
- [63] Putman-Casdorph H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung* 2009;38:34–47.
- [64] Hynninen KM, Breivite MH, Wiborg AB, Pallesen S, Nordhus IH. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Psychosom Res* 2005;59:429–43.
- [65] Dowson CA, Town GI, Frampton C, Mulder RT. Psychopathology and illness beliefs influence COPD self-management. *J Psychosom Res* 2004;56:333–40.
- [66] Norwood RJ. A review of etiologies of depression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:485–91.
- [67] Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008;31:667–77.
- [68] Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006;35:457–9.
- [69] Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60–7.
- [70] De Voogd JN, Wempe JB, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, Coyne JC, et al. More evidence that depressive symptoms predict mortality in COPD patients: Is type D personality an alternative explanation? *Ann Behav Med* 2009;38:86–93.
- [71] De Voogd JN, Wempe JB, Koëter GH, Postema K, van Sonderen E, Ranchor AV, et al. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009;135:619–25.
- [72] Conte ME, Pedone C, Forastiere F, Bellia V, Antonelli-Incalzi R. Discriminative and predictive properties of disease-specific and generic health status indexes in elderly COPD patients. *BMC Pulm Med* 2008;8:14.
- [73] Halpin DM, Peterson S, Larsson TP, Calverley PM. Identifying COPD patients at increased risk of mortality: predictive value of clinical study baseline data. *Respir Med* 2008;102:1615–24.
- [74] Carone M, Donner CF, Jones PW. Health Status measurement: an increasingly important outcome evaluation in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:297–8.

- [75] Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Scarlata S, Battaglia S, Scichilone N, Forestiere F, et al. Correlates of mortality in elderly COPD patients: focus on health-related quality of life. *Respirology* 2009;14:98–104.
- [76] Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:680–5.