



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



SÉRIE « LES VOIES AÉRIENNES DISTALES DANS LA BPCO »  
Coordonnée par D. Dusser et N. Roche.

## Symptômes et histoire naturelle de la BPCO : rôle des voies aérienne distales

Symptoms and natural history of COPD: Role of the distal airways

A. Chaouat<sup>a</sup>, F. Chabot<sup>a</sup>, D. Dusser<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie, hôpital de Brabois, CHU de Nancy, rue de Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie, hôpital Cochin, AP-HP, université Paris Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 750014 Paris, France

Reçu le 26 avril 2011 ; accepté le 2 août 2011

Disponible sur Internet le 28 octobre 2011

### MOTS CLÉS

BPCO ;  
Histoire naturelle de  
la BPCO ;  
Voies aériennes  
distales

### KEYWORDS

Small airways;

**Résumé** L'histoire naturelle de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se caractérise par une progression plus ou moins rapide de l'obstruction bronchique, une altération de la qualité de vie et un risque accru de mortalité. Les symptômes de la BPCO sont dominés par la toux, l'expectoration et la dyspnée dont la présence et l'intensité sont variables et inconstantes d'un sujet à l'autre au cours de l'évolution de la maladie. Les symptômes et l'histoire naturelle de la BPCO sont la résultante de lésions des voies respiratoires associant des modifications structurales et une inflammation qui débutent et prédominent au niveau des voies aériennes distales (VAD). Cet article examine les relations entre les symptômes et l'histoire naturelle de la BPCO à la lumière des grandes études de cohorte publiées dans la littérature. Le rôle des VAD dans l'apparition et l'intensité des symptômes et l'histoire naturelle de la BPCO est difficile à préciser. Nous avons tenté de cerner ce rôle à la lumière des travaux ayant étudié soit les relations entre les lésions anatomopathologiques des VAD et le phénotype clinique des patients, soit les formes précoces de BPCO où l'atteinte des VAD est prédominante. Ces données suggèrent l'intérêt de thérapeutiques ciblant précocement les modifications structurales et l'inflammation des VAD chez les patients atteints de BPCO.

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

**Summary** Symptoms and natural history of COPD: role of the distal airways. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a progressive worsening of airway obstruction and health-related quality of life, and an increased risk of

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : daniel.dusser@cch.aphp.fr (D. Dusser).

## Natural history of COPD; COPD

death. Symptoms of COPD are dominated by cough, sputum production and dyspnoea whose intensity varies between individuals and during the progression of the disease. The symptoms and natural history of COPD result from damage to the airways, including remodelling and inflammation, which commence and are predominant in the distal airways (DA). This article examines the relationship between symptoms and the natural history of COPD in the light of large cohorts published in the literature. The role of the DA in the development and intensity of symptoms and in the natural history of COPD is difficult to define. We have attempted to examine this role using either published studies which have evaluated the relationship between lung structure and the clinical phenotypes of COPD or studies involving the earlier stages of the disease when damage to the DA are known to be predominant. These data suggest a potential role for early therapies targeting remodelling and inflammation in the distal airways of patients suffering from COPD.

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

## Introduction

L'histoire naturelle de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) se caractérise par une progression plus ou moins rapide de l'obstruction bronchique, une altération de la qualité de vie et un risque accru de mortalité. L'atteinte des voies respiratoire dans la BPCO débute et prédomine au niveau des voies aériennes distales (VAD) qui sont le siège de modifications structurales et d'une inflammation précoces [1,2] dont les caractéristiques ont été rappelées dans le chapitre de cette série consacré à l'atteinte anatomopathologique des VAD dans la BPCO. Ainsi, les travaux de Hogg et al. ont clairement établi que la BPCO débute par une atteinte des VAD avec une progression des lésions qui s'accroît avec la progression de la maladie.

La progression lente de ces anomalies et leur localisation initiale au niveau des VAD réputées silencieuses expliquent que les symptômes de la BPCO sont à la fois tardifs et longtemps méconnus ou sous-estimés. Les liens existants entre l'atteinte des VAD et les symptômes, ainsi que le rôle des VAD dans la progression de la BPCO, sont difficiles à établir en raison même de la difficulté de détecter l'atteinte des VAD à un stade précoce. Des éléments de réponse à cette question peuvent être apportés grâce à trois types d'études. Premièrement, les études transversales où l'atteinte des voies aériennes distales a été évaluée sur des pièces de résection chirurgicale de patients opérés d'un cancer bronchique ou d'une réduction de volume pulmonaire et présentant des BPCO de gravité variables mais où l'atteinte anatomopathologique des VAD a été bien caractérisée et corrélée à la fonction respiratoire (études structure-fonction) ou à la mortalité. Deuxièmement, les études cliniques ayant concerné les formes les plus précoces de la BPCO où l'atteinte des VAD est réputée prédominante. Troisièmement, les études de cohortes, incluant des milliers de sujets. Ce dernier type d'étude permet d'analyser les relations entre les symptômes précoces de la maladie et l'histoire naturelle de la BPCO, qu'il s'agisse du déclin de la fonction respiratoire, de la dégradation de la qualité de vie et de la mortalité. C'est donc au travers de ces trois types d'études que nous allons examiner l'état actuel des connaissances sur l'implication des VAD dans les symptômes et l'histoire naturelle de la BPCO.

## Implication des voies aériennes distales (VAD) dans les symptômes de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

### Dyspnée et limitation à l'exercice

L'atteinte des VAD produit une distension thoracique de façon relativement précoce dans l'évolution de la maladie. Plusieurs études [3–6] suggèrent un lien entre l'atteinte des VAD, la distension thoracique et la dyspnée avec limitation à l'exercice. Deux études [3,4] relativement anciennes ont montré l'existence d'une limitation à l'exercice chez des patients présentant un trouble ventilatoire obstructif modéré (volume expiré maximal seconde [VEMS] moyen entre 65 et 75 % de la valeur prédite [% préd.]). À partir d'une population recrutée dans des centres de médecine préventive, Roche et al. [7], ont évalué chez des sujets ayant un VEMS compris entre 80 et 100 % de la valeur prédite, qu'environ 30 % d'entre eux présentaient une dyspnée d'effort. Des études récentes apportent des informations physiopathologiques sur l'impact de la BPCO en termes de dyspnée d'effort et de limitation à l'exercice dans les stades précoces de la classification de GOLD [5,6]. L'étude d'Ofir et al. [5] a apporté des explications physiopathologiques essentielles à la compréhension des mécanismes impliqués dans la genèse de la limitation à l'exercice dès les stades précoces de la BPCO, soulignant ainsi le rôle très probable des VAD. Cette étude a comparé 21 patients ayant une BPCO symptomatique de stade I de GOLD à 21 sujets témoins en bonne santé, appareillés sur l'âge et le sexe. Par définition, les patients ayant une BPCO présentaient un rapport VEMS/capacité vitale forcée (CVF) post-bronchodilatateur abaissé ( $60 \pm 6$  [écart type] % versus  $82 \pm 4$  %,  $p < 0,0005$ ) et un VEMS post-bronchodilatateur légèrement diminué (respectivement,  $91 \pm 7$  % préd. versus  $124 \pm 12$  % préd.,  $p < 0,0005$ ). Ces patients avaient des anomalies compatibles avec une atteinte prédominante sur les VAD comme en témoignent la présence d'un débit expiratoire moyen (DEM) 25–75 % très abaissé  $34 \pm 12$  % préd., une résistance des voies aériennes très augmentée  $290 \pm 97$  % préd. et un rapport de la capacité de

fermeture/capacité pulmonaire totale significativement plus élevés ( $118 \pm 18\%$  préd.) dans le groupe BPCO versus le groupe témoin ( $97 \pm 12\%$  préd.,  $p < 0,005$ ). En termes de dyspnée d'effort, l'échelle de dyspnée MRC et le score Baseline Dyspnea Index (BDI) montraient des résultats significativement différents dans les deux groupes. La dyspnée sur l'échelle MRC était de  $1,9 \pm 0,1$  dans le groupe BPCO versus  $1,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,0005$ ). Le score BDI était respectivement de  $8,3 \pm 2,0$  versus  $11,5 \pm 0,7$  (plus le score est bas plus la dyspnée d'effort est importante,  $p < 0,0005$ ). D'après les résultats de cette étude portant sur d'une épreuve d'exercice maximale, ces patients avaient une limitation à l'exercice relativement importante. À des niveaux de puissance équivalente, les scores de dyspnée évalués par une échelle de Borg étaient significativement plus élevés chez ces patients comparés aux sujets témoins. La puissance maximale et la consommation d'oxygène maximale étaient significativement plus basses dans le groupe BPCO. De plus, pour une même puissance d'exercice, la ventilation minute était plus élevée dans le groupe de patients BPCO et l'équivalent respiratoire en  $\text{CO}_2$  était significativement plus élevé, témoignant d'une demande ventilatoire plus importante. Ainsi, deux mécanismes liés à l'atteinte des VAD semblent expliquer la limitation à l'exercice dès les stades précoces de la maladie. Le premier concerne une demande ventilatoire augmentée qui est vraisemblablement en rapport avec de moins bons rapports ventilation/perfusion. Le second concerne une hyperinflation dynamique comme en témoignent l'augmentation du volume de réserve inspiratoire et la diminution de la capacité inspiratoire pendant l'exercice par rapport aux sujets témoins.

Le lien probable entre les VAD et la dyspnée aux stades précoces de la maladie est aussi suggéré par l'étude de O'Donnell et al. [6] où les auteurs ont étudié l'effet de l'ipratropium en aigu chez 16 patients similaires à ceux de l'étude Ofir et al. [5] en termes d'atteinte fonctionnelle respiratoire. Il a été réalisé deux épreuves d'exercice à une semaine d'intervalle avec prise d'ipratropium ou de placebo en cross-over après randomisation. L'ipratropium en aigu permettait de diminuer le rapport de dyspnée ([échelle de Borg]/ventilation [L/min]) de manière statistiquement significative. La capacité inspiratoire était moins abaissée à l'effort sous ipratropium comparé au placebo (respectivement,  $2,63 \pm 0,66$  L versus  $2,51 \pm 0,70$  L,  $p < 0,05$ ). Enfin, à l'aide de la mise en place d'une sonde œsophagienne, les auteurs ont aussi montré que la résistance pulmonaire était significativement diminuée au cours de l'effort sous ipratropium et que le travail respiratoire était moins important à des niveaux de ventilation comparables. Cette étude confirme le travail de Ofir et al. [5] en montrant que l'utilisation d'un bronchodilatateur chez des patients BPCO symptomatiques de stade GOLD I permet de diminuer la sensation de dyspnée et les contraintes mécaniques ventilatoires, et ainsi d'améliorer les capacités d'exercice. Si l'on admet que chez les patients de stade I de GOLD les anomalies anatomiques se situent principalement au niveau des VAD, ces deux études [5,6] suggèrent fortement que ce type de lésion présente un impact sur la dyspnée et la limitation à l'exercice.

- Les patients stade I de GOLD symptomatiques présentent par rapport aux sujets non BPCO des scores plus élevés de dyspnée à des niveaux d'exercice identiques, une puissance maximale d'exercice réduite et une consommation maximale d' $\text{O}_2$  plus élevée.
- La prise en aigu d'un bronchodilatateur diminue la sensation de dyspnée au cours de l'exercice dès le stade I de GOLD.
- La diminution des capacités d'exercice chez les patients stade GOLD 1 symptomatique est due à deux mécanismes : une augmentation de la demande ventilatoire probablement secondaire à des rapports  $V_A/Q$  moins favorables et une majoration des contraintes mécaniques à l'exercice en rapport avec une hyperinflation dynamique.
- Les anomalies des rapports  $V_A/Q$  et l'hyperinflation dynamique observées chez les patients de stade GOLD 1 symptomatique sont probablement dues à une atteinte anatomique des VAD.
- Il n'existe aucune étude spécifique sur la qualité de vie et l'atteinte des VAD dans la BPCO.
- Un seul travail sur la qualité de vie suggère que dès que le VEMS est inférieur à 90% de la valeur prédite dans la BPCO, certains patients présentent une altération de leur qualité de vie.

## Toux et expectoration

La toux et l'expectoration sont des symptômes qui précèdent souvent l'apparition d'une BPCO. La toux est classiquement attribuée à la stimulation de récepteurs situés au niveau des bronches proximales et plus particulièrement au niveau des bifurcations bronchiques. L'expectoration traduit une hyperproduction du mucus qui peut provenir de l'ensemble de l'arbre bronchique, y compris les VAD. Ainsi certaines études ont montré qu'il existe une hyperplasie des cellules caliciformes dans les VAD chez les sujets BPCO fumeurs avec toux et expectoration mais pas chez les fumeurs asymptomatiques [8,9] ; cette hyperplasie n'était pas retrouvée dans une autre étude où il était en revanche observé une production accrue de mucine MUC5AC dans les VAD chez des patients BPCO [10]. Ces constatations sont à rapprocher de la mise en évidence de bouchons muco-inflammatoires objectivés dans la lumière des VAD chez les patients BPCO. Ces bouchons étant d'autant plus importants que la BPCO est sévère [11]. Ainsi les VAD sont impliqués dans les processus d'hyperproduction de mucus et pourraient contribuer aux symptômes de bronchite chronique.

Les relations entre le phénotype de bronchite chronique et le risque d'apparition d'une BPCO ont été étudiées dans plusieurs cohortes. La cohorte finlandaise rurale a été réalisée chez plus de 1700 sujets avec un suivi allant jusqu'à 40 ans [12]. Cette étude, réalisée sur trente ans, a montré que l'incidence cumulative du phénotype bronchite chronique est plus grande chez les sujets fumeurs (42%) que chez les ex-fumeurs (26%) ou les non-fumeurs (22%). L'âge

médian d'apparition des symptômes de bronchite chronique est de 55 ans. L'incidence cumulative de l'apparition d'une BPCO sur 30 ans est de même plus grande chez les sujets fumeurs (32 %) que chez les ex-fumeurs (14 %) et les non-fumeurs (12 %). Un patient fumeur sur deux ayant des symptômes de bronchite chronique développe une BPCO. La cohorte européenne de jeunes adultes (ECRHS) avec une médiane de suivi de 8,9 années montre que les symptômes de bronchite chronique sont un facteur prédictif indépendant de l'apparition d'une BPCO avec un taux d'incidence de 1,85 [13].

Toutefois, plusieurs études ont montré que le phénotype de bronchite chronique n'est pas constant au cours du temps. Ainsi, dans la cohorte finlandaise les symptômes de bronchite chronique observés en début d'étude ne persistent pendant toute la durée de l'étude que chez 38 % des patients [12]. Les patients ayant une toux et une expectoration persistante ont trois fois plus de risque de développer une BPCO que les sujets asymptomatiques au début de l'étude. Dans la cohorte danoise de la Copenhagen City Heart (CCH) Study [14], les auteurs ont évalué l'incidence de la BPCO chez des patients de stade GOLD 0 (toux et expectoration chronique sans obstruction bronchique) au début de l'étude avec un suivi à cinq et 15 ans. Cette étude prospective observait aussi le caractère inconstant du phénotype de bronchite chronique puisqu'après cinq ans de suivi, près de 40 % des sujets ayant initialement un stade GOLD 0 ne présentaient plus d'expectoration chronique en fin d'étude. Le fait d'avoir un phénotype initial GOLD 0 était faiblement prédictif (risque relatif de 1,2) de l'apparition d'une BPCO après 15 ans par rapport aux sujets sans symptômes de bronchites chroniques.

Du fait des rares études histologiques disponibles qui n'ont concerné que de très petits nombres de patients, les liens entre l'hyperproduction du mucus dans les VAD et les symptômes de bronchite chronique n'ont pas pu être clairement établis. Des travaux sont nécessaires afin de pouvoir affirmer un lien entre le phénotype « bronchite chronique », l'atteinte des VAD et la décroissance progressive du VEMS caractéristique de la BPCO.

- L'expectoration chronique au cours de la BPCO est associée à une hypersécrétion du mucus qui concerne à la fois les bronches proximales et distales. Toutefois les liens entre la toux et l'expectoration et l'hyperproduction du mucus dans les VAD ne sont pas établis.
- Le phénotype de toux et d'expectoration est inconstant au cours du temps. Le risque de développer une BPCO est d'autant plus grand que les symptômes de bronchite chronique persistent dans le temps.
- La symptomatologie de bronchite chronique est directement liée au tabagisme et s'accompagne d'un risque accru de développer une BPCO.
- Les sujets ayant une expectoration chronique ont une accélération du déclin du VEMS au cours du temps et un risque accru d'exacerbations et d'hospitalisations.

## Relations entre les symptômes et la progression de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : implication des voies aériennes distales (VAD)

L'histoire naturelle de la BPCO se caractérise par une progression plus ou moins rapide de l'obstruction bronchique, une altération de la qualité de vie et un risque accru de mortalité. Cette progression est influencée par de nombreux facteurs parmi lesquels interviennent une susceptibilité génétique, l'exposition environnementale, la fréquence et la sévérité des exacerbations et les comorbidités fréquemment associées à la BPCO.

Nous avons examiné les relations entre la toux et l'expectoration en tant que phénotype clinique et le lien possible avec l'atteinte des VAD chez les fumeurs. Nous allons à présent examiner les relations entre ces symptômes et la progression de la BPCO.

## Relations entre toux et expectoration et progression de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Les études de cohorte ont permis de souligner les relations existant entre les symptômes présents dans les formes précoces de la BPCO et la progression de l'obstruction bronchique. Il importe toutefois de souligner que les cohortes n'ont évalué l'obstruction bronchique que sur la perte du VEMS. Aucune d'entre elle n'a évalué l'obstruction bronchique précoce des VAD avec une méthodologie adaptée. Les relations entre l'expectoration chronique et l'aggravation de l'obstruction bronchique ont été rapportées par Annesi et Kauffmann [15] chez des sujets recrutés en médecine du travail et par Sherman et al. [16] dans une population de six villes aux États-Unis. Dans la cohorte de la CCH [17] la perte du VEMS a été évaluée chez plus de 9000 sujets examinés à deux reprises à cinq ans d'intervalle. Cette étude a montré qu'après ajustement des cofacteurs (âge, taille, poids et tabagisme), on observe chez des sujets ayant une expectoration chronique un excès de décroissance du VEMS de 20,7 mL par an chez les hommes et de 7,6 mL par an chez les femmes, comparés aux sujets sans expectoration chronique.

Les patients ayant une expectoration chronique ont un risque accru d'exacerbation et d'hospitalisation. Cette augmentation de risque a été mise en évidence dans plusieurs autres publications. Dans la Lung Health Study (LHS) [18], 5887 fumeurs, âgés de 35 à 60 ans, GOLD I à II (VEMS =  $75 \pm 11$  % préd. ; VEMS/CVF =  $63 \pm 6$  %), ont été étudiés dans le cadre d'un programme de sevrage du tabagisme. L'analyse de la LSH montre que les exacerbations sont plus fréquentes chez les sujets ayant une toux et une expectoration [19]. Une étude transversale plus récente réalisée sur une cohorte française de 433 patients BPCO recrutés dans les hôpitaux universitaires français confirme ces résultats [20]. La fréquence des exacerbations survenues l'année précédente (évaluée sur les données de l'interrogatoire) et la fréquence des exacerbations sévères avec hospitalisation (données recueillies avec analyse du dossier médical) sont plus grandes chez les sujets avec toux et expectoration chronique.

Dans la cohorte de la CCH [17] les patients ayant une hypersécrétion chronique avaient un risque accru d'hospitalisation avec un risque relatif de 2,4 chez les hommes et de 2,6 chez les femmes. La seconde enquête épidémiologique de ce travail [17] portant sur la même cohorte et réévaluée après cinq ans a montré un risque encore plus élevé d'exacerbation chez un sujet avec expectoration chronique, soit un risque relatif de 5,3 chez les hommes et de 5,1 chez les femmes.

### Relations entre expectoration chronique et mortalité : études de cohortes

Dans la cohorte de la CCH Study, les décès attribuables à la pathologie obstructive ont été distingués soit en cause directe soit en cause ayant contribué aux décès [21]. Dans cette étude, le phénotype de toux et d'expectoration chronique est associé à un risque accru de décès de cause respiratoire d'origine infectieuse ou d'autres causes [22]. Cet accroissement du risque de décès est d'autant plus important que la BPCO est sévère : le risque relatif de décès est de 1,2 chez les patients ayant un VEMS de 80 % préd., il passe à 4,2 chez les patients ayant un VEMS à 40 % préd.

Dans la cohorte Malmö Preventive Program (MPP) les causes des décès avaient été obtenues sur certificats de décès ; les autopsies n'ont été faites que dans 44 % des cas [23]. Cette cohorte comporte des patients ayant une BPCO ou un asthme. Il ressort que les patients ayant un phénotype d'expectoration chronique ont un risque accru de mortalité même ceux ayant une BPCO précoce de stade GOLD 0 ou 1. Le surcroît de mortalité chez les patients de stade Gold 0 fumeurs ne concerne que les décès dus au cancer bronchopulmonaire et aux cancers non pulmonaires. Dans la cohorte finlandaise rurale, on note aussi chez les patients ayant une expectoration chronique un risque accru de décès (risque relatif de 1,3) de causes respiratoires et cardiovasculaires [12]. D'autres études ont confirmé ce lien entre le risque de mortalité et l'existence d'une expectoration chronique [15,24]. Ces études portant sur les patients avec toux et expectoration chronique sont à rapprocher de l'étude de Hogg et al. [1] qui a montré une relation directe entre l'importance de l'obstruction bronchiolaire par des bouchons de mucus dans les VAD et le risque de décès.

### Relations entre symptômes et altération de la qualité de vie

En termes de qualité de vie, la Wellington Respiratory Survey réalisée en population générale chez des sujets de 25 à 75 ans, ayant une spirométrie pré- et post-bronchodilatateur, ainsi qu'un questionnaire de Saint-George a étudié les liens entre les anomalies spirométriques et la qualité de vie [25]. Cette étude montre que la qualité de vie est significativement altérée lorsque le rapport VEMS/CVF post-bronchodilatateur est inférieur à 65%. Concernant le VEMS post-bronchodilatateur en % préd., la qualité de vie commence à s'altérer en moyenne lorsque cette valeur passe le seuil de 90% de la valeur prédite. Il est important de noter que la dispersion des données individuelles est très importante, certains patients ayant un VEMS post-bronchodilatateur entre 80 et 90 % préd. présentent

une altération notable de leur qualité de vie, alors que d'autre ayant un VEMS proche de 60% préd. n'ont pas ou peu d'altération de leur qualité de vie. Par conséquent, il semble qu'à un stade très précoce de la BPCO, certains patients n'ayant probablement qu'une atteinte des VAD (du fait d'une baisse minime du VEMS), présentent déjà une altération significative de leur qualité de vie.

Une autre étude de méthodologie très différente concerne la cohorte suisse SAPALDIA [26]. Dans cette étude, plusieurs milliers de patients ont été suivis de 1991 à 2002. À partir des données initiales, les auteurs ont stratifié la population en fonction de l'existence de symptômes respiratoires (toux chronique, expectoration chronique ou dyspnée d'effort) et d'une valeur seuil du VEMS de 80% de la valeur prédite. Au terme de 11 ans de suivi, les patients BPCO ayant un VEMS  $\geq$  80% de la valeur prédite à l'entrée dans l'étude présentaient un déclin moyen du VEMS de 8% versus 3% selon qu'ils étaient respectivement symptomatiques ou non. En termes de qualité de vie, les composantes physiques et mentales de la qualité de vie étaient diminuées de façon statistiquement significative uniquement dans cette population de patients symptomatiques initialement. Cette dernière étude longitudinale suggère que certains patients de stade I de GOLD, ayant probablement une atteinte prédominante des VAD, présentent une altération significative de leur qualité de vie et une dégradation progressive de leur fonction respiratoire.

En modélisant les liens entre l'atteinte pathologique, physiologique et la perception des symptômes de la BPCO [27], on peut en déduire qu'une altération des VAD puisse avoir un impact sur différentes composantes cliniques de la maladie. En effet, la majoration des inégalités ventilation/perfusion et l'altération de la mécanique ventilatoire chez les patients BPCO de stade GOLD 1 [5,6] augmentent la charge de travail des muscles respiratoires et diminuent leur capacité de générer un niveau de puissance normal. Le déséquilibre entre la demande et la réponse, ou dissociation neuromécanique, va générer une dyspnée d'effort et une altération des capacités d'exercice. Ces dernières anomalies sont la cause principale de l'altération de la qualité de vie dans la BPCO. Par conséquent il est probable que, comme nous avons essayé de le démontrer ci-dessus, les patients de stade GOLD 1 présentent une atteinte prédominante au niveau des VAD ; cette atteinte anatomique est la cause de la dyspnée d'effort et de l'altération de la qualité de vie. Il convient néanmoins de préciser que la BPCO étant une affection à présentation très hétérogène, l'ensemble des anomalies exposées ci-dessus ne peut pas être extrapolée à tous les patients ayant une BPCO.

### Implication des voies aériennes distales (VAD) dans la mortalité au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Parmi les études anatomopathologiques, les travaux de Hogg et al. [11] permettent d'établir le lien entre l'occlusion luminale des VAD et la mortalité de la BPCO. Cette étude porte sur 101 patients ayant une BPCO sévère ou très sévère, et suivis 72 mois après une chirurgie de réduction

de volume pulmonaire. Les sujets sont répartis en quartiles selon l'importance de l'occlusion de la lumière des VAD par des bouchons muqueux. Les sujets avec l'occlusion des VAD la plus importante sont décédés plus précocement que les sujets avec l'occlusion la moins sévère (*Hazard ratio* = 3,28; intervalle de confiance à 95% : 1,55–6,92;  $p = 0,002$ ). La mortalité devient plus importante deux ans après l'intervention, indépendamment de la procédure chirurgicale, de l'âge du patient, du VEMS et de la qualité de vie. L'hypothèse avancée par les auteurs pour expliquer cette mortalité accrue chez les patients avec occlusion sévère des VAD est qu'elle pourrait être liée à une majoration des infections des VAD due à une réduction de la clairance microbienne.

Les études épidémiologiques suggérant le lien entre l'atteinte des VAD et la mortalité sont celles qui ont évalué la mortalité au cours de la BPCO à un stade précoce. Ainsi dans la LHS [18], 5887 fumeurs, âgés de 35 à 60 ans, GOLD I à II (VEMS =  $75 \pm 11$  % préd. ; VEMS/CVF =  $63 \pm 6$  %), ont été étudiés dans le cadre d'un programme de sevrage du tabagisme. Au cours des cinq ans, 2,5% des patients sont décédés (essentiellement de cancer en particulier pulmonaire, de cause cardiovasculaire et notamment coronarienne) et 12,8% des patients ont été hospitalisés (dans 75% des cas, en raison d'un cancer le plus souvent bronchique, d'affection cardiovasculaire et notamment coronarienne ou de maladie respiratoire non néoplasique) [28]. La décroissance du VEMS a été associée précocement à la survenue d'événements coronariens, fatals ou non fatals ( $p < 0,05$ ) et d'événements respiratoires ( $p < 0,01$ ). Au bout de 14,5 ans, 731 sujets sont décédés, d'un cancer bronchique (33%), d'une affection cardiovasculaire (22%), dont 10,5% d'origine coronarienne, d'un cancer non bronchique (21%) ou de cause respiratoire non néoplasique (7,8%). L'augmentation de la mortalité était associée à la poursuite du tabagisme, pour les affections cardiovasculaires ( $p < 0,001$ ) et coronariennes ( $p < 0,02$ ), le cancer bronchique ( $p < 0,01$ ) mais pas pour les autres causes respiratoires. Le VEMS de base était inversement lié à toutes les causes de mortalité ( $p < 0,001$ ), aux causes cardiovasculaires ( $p = 0,002$ ) et coronariennes ( $p = 0,003$ ), aux cancers bronchiques ( $p = 0,02$ ) et aux autres maladies respiratoires ( $p < 0,001$ ) [29].

En associant les résultats de la LHS [29] à ceux d'autres études [30–33] incluant des patients présentant un VEMS plus altéré, la fréquence des différentes causes de décès apparaissait liée à la fonction pulmonaire. Quand le trouble ventilatoire obstructif était plus sévère et donc l'atteinte des VAD présumée plus importante, la fréquence des décès par cancer bronchique et maladies cardiovasculaires diminuait et le décès était plus souvent lié à une insuffisance respiratoire.

Dans la CCH Study, près de 20 000 sujets de plus de 20 ans ont été suivis pendant cinq à 15 ans. La mortalité était plus importante chez les sujets ayant une BPCO par rapport à ceux n'ayant pas de BPCO et la fréquence des décès liés à la BPCO, à la maladie coronarienne et au cancer bronchique était plus élevée à tous les stades de la BPCO par rapport aux autres sujets [34].

Une cohorte Norvégienne de 1623 hommes en bonne santé, âgés de 40 à 59 ans, entre 1972 et 1975, a apporté des informations sur la valeur prédictive du VEMS pour les causes de décès, après ajustement des facteurs confondants

[35]. Au bout de 26 ans, 615 sujets (38%) étaient décédés dont 308 (50%) de cause cardiovasculaire. Les sujets étaient répartis en quartiles selon la valeur du VEMS à l'inclusion. Ceux qui présentaient le VEMS le plus faible (moins de 9% valeur prédite,  $76 \pm 13$ %) avaient une mortalité accrue comparée à ceux dont le VEMS était normal ou élevé. Le VEMS apparaissait ainsi un facteur prédictif de mortalité (Risque relatif = 1,1 par réduction de 10% du VEMS) après ajustement pour le tabagisme, l'activité physique, l'âge, l'index de masse corporelle, la pression artérielle systolique, la cholestérolémie. Le risque relatif était à 1,7 pour les causes cardiovasculaires et à 1,34 pour les causes respiratoires, peut-être par atteinte des VAD. Un VEMS bas était un facteur prédictif de décès de cause respiratoire chez les patients fumeurs, de cause cardiovasculaire pour les anciens fumeurs [35]. L'association entre la baisse du VEMS et la mortalité cardiovasculaire est liée en partie au fait que les patients ayant un VEMS abaissé présentent plus fréquemment des comorbidités (HTA, un diabète, une hypercholestérolémie) ou des taux de fibrinogène élevés. Ce dernier point apparaissait clairement dans l'étude de Johnston et al. [36] ayant porté sur les résultats du suivi pendant 15 ans de 14 685 sujets, âgés de 44 à 65 ans à l'inclusion.

Ainsi, les études anatomopathologiques, indiquent qu'il existe un lien entre l'atteinte des VAD et la mortalité au cours de la BPCO sévère ou très sévère. Les études épidémiologiques corroborent ces résultats et sont compatibles avec une association entre l'atteinte des VAD et les co-morbidités observées dans la BPCO.

- L'importance de l'occlusion des VAD par des bouchons muco-inflammatoires est associée à la mortalité de la BPCO sévère et très sévère, peut être du fait d'infections des VAD. Ces infections semblent favorisées par la colonisation bactérienne des voies aériennes, la présence de mucus dans les VAD et la corticothérapie.
- La mortalité est plus importante chez les sujets avec une BPCO par rapport à ceux sans BPCO et la fréquence des décès liés à la BPCO, à la maladie coronarienne et au cancer bronchique est plus élevée à tous les stades de sévérité de la BPCO.
- Dans la BPCO de stade initial (GOLD 0 ou 1) le risque accru de décès observé chez les patients ayant une expectoration chronique et étant fumeurs concerne essentiellement les cancers et les causes non respiratoires.
- La présence d'une expectoration chronique est aussi associée à un risque accru de décès de causes respiratoires.
- Quand le trouble ventilatoire obstructif est plus sévère et donc l'atteinte des VAD plus importante, la fréquence relative des décès par cancer bronchique et maladies cardio-vasculaires diminue et celle liée à l'insuffisance respiratoire augmente. Après ajustement pour les facteurs confondants, le VEMS est, au moins en partie, un facteur prédictif de mortalité pour les causes cardiovasculaires et respiratoires.

**POINTS ESSENTIELS**

- L'histoire naturelle de la BPCO se caractérise par une progression plus ou moins rapide de l'obstruction bronchique, une altération de la qualité de vie et un risque accru de mortalité.
- Un patient fumeur sur deux ayant des symptômes de bronchite chronique développe une BPCO.
- La BPCO peut être précédée d'une période de toux (due à la stimulation de récepteurs situés au niveau des bronches proximales) et d'expectoration (par hyperproduction du mucus), mais le phénotype de bronchite chronique n'est pas constant.
- Le lien entre le phénotype bronchite chronique, l'atteinte des VAD et la décroissance progressive du VEMS caractéristique de la BPCO reste à confirmer.
- La BPCO débute par une atteinte des VAD qui progresse avec la sévérité de la maladie.
- L'atteinte des VAD produit une distension thoracique relativement précoce.
- Deux mécanismes liés à l'atteinte des VAD semblent expliquer la limitation à l'exercice dès les stades précoces de la maladie: l'augmentation de la demande ventilatoire et l'hyperinflation dynamique.
- L'utilisation d'un bronchodilatateur chez des patients BPCO symptomatiques de stade GOLD I diminue la dyspnée et les contraintes mécaniques ventilatoires, ce qui améliore les capacités d'exercice.
- Le risque d'exacerbation et d'hospitalisation, ainsi que de décès de cause respiratoire, est majoré en présence d'une toux et d'une expectoration chronique.
- L'altération de la qualité de vie semble essentiellement due à l'atteinte des VAD, plus qu'à la baisse du VEMS.
- L'atteinte des VAD et la baisse du VEMS majorent la mortalité, par des mécanismes différents (majoration des infections pour l'atteinte des VAD et accidents cardiovasculaires et cancers en cas de baisse du VEMS).

**Déclaration d'intérêts**

Daniel Dusser a participé à l'organisation et à l'animation d'un Workshop sur le thème « du rôle des voies aériennes distales dans la BPCO » qui a bénéficié d'un soutien financier des Laboratoire CHIESI France. Par ailleurs il a reçu des honoraires de CHIESI France pour des activités de conseil, la réalisation de conférences, des actions de formation lors de symposiums sur différents thèmes concernant l'asthme ou la BPCO. Il est investigateur principal pour la France d'un essai thérapeutique international organisé par les Laboratoires CHIESI international sur la BPCO.

**Références**

- [1] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53.
- [2] Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, et al. Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:853–7.
- [3] Babb TG, Viggiano R, Hurlley B, et al. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991;70:223–30.
- [4] Carter R, Nicotra B, Blevins W, et al. Altered exercise gas exchange and cardiac function in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993;103:745–50.
- [5] Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with gold stage i chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:622–9.
- [6] O'donnell DE, Laveneziana P, Ora J, et al. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of gold stage i copd. *Thorax* 2009;64:216–23.
- [7] Roche N, Dalmy F, Perez T, et al. Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* 2008;31:1227–33.
- [8] Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1016–21.
- [9] Caramori G, Casolari P, Di GC, et al. Muc5ac expression is increased in bronchial submucosal glands of stable copd patients. *Histopathology* 2009;55:321–31.
- [10] A. DS, Caramori G, Gnemmi I, et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol* 2009;157:316–24.
- [11] Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:454–9.
- [12] Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, et al. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and copd in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129–37.
- [13] Corsico AG, Cazzoletti L, De Marco R, et al. Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults. *Respir Med* 2007;101:1363–7.
- [14] Vestbo J, Lange P. Can gold stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:329–32.
- [15] Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1,061 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:688–93.
- [16] Sherman CB, Xu X, Speizer FE, et al. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:855–9.
- [17] Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with fev1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen city heart study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530–5.
- [18] Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of fev1. The lung health study. *JAMA* 1994;272:1497–505.
- [19] Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote fev1(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358–64.

- [20] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in copd subjects. *Chest* 2009;135:975–82.
- [21] Lange P, Nyboe J, Appleyard M, et al. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990;45:579–85.
- [22] Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in copd and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;8:1333–8.
- [23] Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, et al. Mortality in gold stages of copd and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;6:98.
- [24] Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the united states: data from the first national health and nutrition examination survey follow-up study. *Thorax* 2003;58:388–93.
- [25] Weatherall M, Marsh S, Shirtcliffe P, et al. Quality of life measured by the st george's respiratory questionnaire and spirometry. *Eur Respir J* 2009;33:1025–30.
- [26] Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified gold stage 1 copd. *Thorax* 2008;63:768–74.
- [27] C J, J M. A physiological model of patient-reported breathlessness during daily activities in copd. *Eur Respir Rev* 2009;18:66–79.
- [28] Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675–9.
- [29] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–9.
- [30] Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, et al. Risk factors of readmission to hospital for a copd exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100–5.
- [31] Burge PS. Euroscop, isolve and the copenhagen city lung study. *Thorax* 1999;54:287–8.
- [32] Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–12.
- [33] Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in copd: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245–57.
- [34] Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, et al. Potential misclassification of causes of death from copd. *Eur Respir J* 2006;28:781–5.
- [35] Stavem K, Aaser E, Sandvik L, et al. Lung function, smoking and mortality in a 26-year follow-up of healthy middle-aged males. *Eur Respir J* 2005;25:618–25.
- [36] Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, et al. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599–605.