



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les comorbidités dans la BPCO : un nouvel enjeu en pratique clinique

Comorbidities in COPD: A new challenge in clinical practice

A. Couillard*, D. Veale, J.-F. Muir

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

Disponible sur Internet le 2 février 2011

MOTS CLÉS

BPCO ;
Maladie systémique ;
Comorbidités ;
Évaluation

KEYWORDS

COPD;
Systemic disease;
Comorbidities;
Assessment

Résumé Il est aujourd'hui admis que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une véritable maladie générale, à point de départ respiratoire. Ces derniers temps, l'accent est mis sur l'importance des comorbidités associées à la BPCO, telles que l'ensemble des pathologies cardiovasculaires, le cancer du poumon, le diabète, le syndrome métabolique, la dysfonction musculaire périphérique, la dépression, l'anxiété, l'ostéoporose et l'anémie. Ces comorbidités sont un nouvel enjeu médical et thérapeutique dans la BPCO ; elles constituent un élément incontournable par leur fréquence élevée et leur impact considérable sur la qualité de vie et le pronostic vital des patients. Les objectifs de cette mise au point sont de présenter le spectre et la prévalence des comorbidités dans la BPCO, d'objectiver pourquoi et comment ces comorbidités doivent être systématiquement évaluées et traitées chez les patients, puis de discuter de l'impact de ces nouvelles données en pratique clinique et en recherche. Ces données récentes sont une avancée supplémentaire dans la compréhension de la maladie, l'optimisation du diagnostic, de l'évaluation et de la prise en charge des patients BPCO.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Today it is a recognised fact that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a real systemic disease that is respiratory-based. Recently, the focus has been on the importance of the comorbidities that are associated with COPD, such as all the cardiovascular diseases, lung cancer, diabetes, metabolic syndrome, peripheral muscular dysfunction, depression, anxiety, osteoporosis and anaemia, etc. These comorbidities constitute a new medical and therapeutic challenge with regard to COPD; their high frequency and considerable impact on the quality of life and the prognosis for survival of the patients make them a key element. The aims

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : annabelle.couillard@yahoo.fr (A. Couillard).

of this focus are to present the spectrum and prevalence of comorbidities in COPD, to obtain an objective view as to why and how these comorbidities should be systematically assessed and treated in patients, and subsequently to discuss the impact of this new data in clinical practice and in research. This recent data is another positive step in understanding the disease, optimising the diagnosis, and assessing and caring for COPD patients.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Il est aujourd'hui admis que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ne peut plus être considérée comme une maladie seulement pulmonaire. En effet, les données de la littérature ont largement démontré que la BPCO est une véritable maladie générale, à point de départ respiratoire [1]. Ces dernières années, de nombreux travaux ont décrit les manifestations générales et systémiques de la BPCO et avancé dans la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Depuis peu, l'accent est surtout mis sur l'importance des comorbidités associées à cette pathologie [1,2]. Les comorbidités sont définies comme les autres pathologies chroniques présentes chez un patient BPCO, dont la survenue peut être liée ou non à l'existence de la BPCO [3]. En effet, la BPCO et ses comorbidités ont en commun de nombreux facteurs de risque, tels que leur association au vieillissement, à l'intoxication tabagique et à des prédispositions génétiques. Il est donc difficile d'établir un lien direct entre BPCO et comorbidités du fait de nombreux facteurs confondants [4]. Toutefois, différentes études suggèrent que la BPCO pourrait avoir un lien direct avec certaines de ses comorbidités, notamment les maladies cardiovasculaires [5]. La principale hypothèse avancée actuellement est que ce lien direct soit la présence d'une inflammation systémique de bas grade dans cette population [6,7].

Les comorbidités représentent un nouvel enjeu médical et thérapeutique dans la BPCO; elles constituent un élément incontournable par leur fréquence élevée et leur impact considérable sur la qualité de vie et le pronostic vital des patients. Récemment, Burgel et al. ont proposé une nouvelle classification des patients BPCO selon quatre phénotypes [8]. De façon très intéressante, les auteurs ont montré que les comorbidités étaient des composantes discriminantes significatives de chacun de ces phénotypes de patients.

C'est pourquoi, en nous référant aux études les plus récentes, nous avons tenté de répondre à trois questions: quel est le spectre et la prévalence des comorbidités dans la BPCO? Pourquoi et comment les évaluer? Quel est l'impact de ce concept sur la pratique clinique et la recherche?

Le spectre des comorbidités dans la BPCO

Le spectre des comorbidités dans la BPCO s'étend de l'ensemble des pathologies cardiovasculaires au cancer du poumon en passant par le diabète, le syndrome métabolique, la dysfonction musculaire périphérique, la dépression, l'anxiété, l'ostéoporose et l'anémie. Encore aujourd'hui,

la prévalence de chacune est difficile à chiffrer en raison de l'hétérogénéité des études et des populations. À titre d'exemple, l'une des communications présentée [9] lors du dernier congrès de l'European Respiratory Society s'est intéressée à la prévalence de ces comorbidités en s'appuyant sur une base de données constituée par le Collège italien des praticiens, représentant 341 329 individus de plus de 45 ans dont 4,4% de patients BPCO. Les résultats de cette étude montrent qu'en comparaison à la population générale (non-BPCO), les patients BPCO ont un risque significativement plus important de développer des pathologies cardiovasculaires telles que les maladies cardiaques ischémiques (6,9% versus 13,6%), les arythmies cardiaques (6,6% versus 15,9%), l'insuffisance cardiaque (IC) (2% versus 7,9%) et les autres formes de pathologies cardiaques (10,7% versus 23%). Ils présentent aussi un risque significativement plus élevé de dépression (29,1% versus 41,6%), de diabète (10,5% versus 18,7%), d'ostéoporose (10,8 versus 14,8) et de cancer du poumon (0,4% versus 1,9%).

Au regard de l'ensemble des travaux de la littérature, les autres données existantes sur la prévalence des comorbidités sont tout aussi éloquentes (cf. étude TORCH [10]). Les patients BPCO présentent un risque élevé d'atteintes cardiovasculaires et celles-ci font partie des causes principales de décès dans cette population [11,12]. Les maladies cardiovasculaires les plus fréquemment associées à la BPCO sont l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), l'IC, les maladies coronariennes athérosclérotiques (MCAS), les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies cardiaques et les cardiomyopathies [13,14]. L'HTAP est une complication bien connue dans la BPCO. Lorsqu'elle est présente, l'HTAP est généralement modeste à modérée au cours des périodes stables de la maladie. La probabilité d'une évolution rapide vers une IC est donc limitée. L'HTAP peut toutefois s'aggraver au cours de l'exercice, durant certaines phases du sommeil ou à l'occasion d'une exacerbation de la maladie [15]. L'HTAP représente le point de départ des répercussions sur la circulation pulmonaire et le cœur droit de la BPCO. En effet, l'augmentation de la charge de travail du cœur induite par l'HTAP peut entraîner sur plusieurs années le développement d'un « cœur pulmonaire chronique » (hypertrophie du ventricule droit—dilatation des cavités droites et retentissement ventriculaire gauche) et d'une IC. Environ 50% des patients qui présentent une BPCO très sévère et évalués pour une réduction de volume pulmonaire ou une transplantation, ont une HTAP modérée à sévère [16]. En dehors de cette population spécifique, la prévalence de l'HTAP est estimée à 5% des malades à un stade avancé de la maladie.

L'IC est difficile à diagnostiquer dans la BPCO, en raison d'une similitude des symptômes et signes cliniques entre les

deux pathologies. Ainsi, l'IC peut passer souvent inaperçue et être sous-diagnostiquée. À ce propos, une étude a montré que plus de 20 % des patients BPCO avaient une IC concomitante non diagnostiquée [17]. De façon générale, on estime que la prévalence de l'IC serait de l'ordre de 20 à 30 % chez les BPCO, et cette comorbidité expliquerait 5 % des causes de la mortalité totale dans cette population [11,18]. La prévalence des MCAS chez les patients BPCO varie aussi d'une étude à l'autre, allant de 15 à 25 %, essentiellement en raison d'une hétérogénéité des populations étudiées. Les patients présentant un emphysème et éligibles pour une chirurgie de réduction du volume pulmonaire semblent plus touchés. Toutefois, cette population reste très spécifique et peu représentative de la prévalence des MCAS que l'on pourrait observer chez l'ensemble des patients BPCO [19]. Les arythmies cardiaques surviennent fréquemment chez les patients BPCO et de façon plus marquée la nuit que le jour [20]. Généralement, les arythmies supraventriculaires sont les plus fréquentes chez les patients en détresse respiratoire alors que les arythmies ventriculaires sont plus fréquemment observées chez les patients en état stable [21]. Toutefois, la prévalence des arythmies varie d'une étude à l'autre, étant donné que la définition de la maladie, la sévérité de celle-ci, la stabilité clinique des patients et les méthodes d'enregistrement utilisées pour mesurer la fréquence des arythmies diffèrent entre les études [14]. En effet, jusqu'à 84 % des patients BPCO stables présentent une forme d'arythmie cardiaque au monitoring électrocardiographique alors que seulement 20 % de ceux-ci ont des arythmies à l'ECG de repos [22].

Les pathologies métaboliques sont d'autres comorbidités fréquentes et bien décrites chez les patients BPCO. Des études longitudinales réalisées sur des milliers de patients ont démontré que la BPCO était un facteur de risque important ($\times 1,5-1,8$) de développement d'un diabète de type 2, même chez les patients modérément atteints [23,24]. L'inflammation systémique pourrait jouer un rôle primordial dans le développement de cette comorbidité, puisque certaines cytokines pro-inflammatoires (spécifiquement élevées chez les BPCO, telles que le TNF alpha et l'interleukine 6) favorisent la résistance à l'insuline et potentialisent le développement d'un diabète [25]. Cette augmentation de la résistance à l'insuline, liée à des processus inflammatoires, est aussi caractéristique du syndrome métabolique. Les études récentes montrent que la prévalence du syndrome métabolique serait deux fois plus élevée chez des patients BPCO comparativement à des sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. [1,26]. Dans cette population, la présence d'un syndrome métabolique est étroitement liée à l'augmentation des marqueurs de l'inflammation systémique et la baisse de l'activité physique [27]; elle augmente de façon significative les risques de développer un diabète, des maladies cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux [28].

La dysfonction musculaire périphérique est aujourd'hui reconnue comme l'une des manifestations systémiques majeures de la BPCO [2]. Au regard des travaux de la littérature, les BPCO stables ont une diminution moyenne de 50 % de l'endurance du quadriceps, ce qui inéluctablement réduit leur tolérance à l'effort et leurs capacités physiques dans les activités de la vie quotidienne [29]. Cette diminution de l'endurance est liée à une altération de la voie métabolique

aérobie, marquée essentiellement par une diminution drastique de la proportion de fibres de type I observée au niveau du quadriceps [30]. Ces patients stables présentent aussi une diminution moyenne de 30 % de la force du quadriceps essentiellement liée à une diminution de la masse musculaire du quadriceps [31,32]. On sait aujourd'hui que ces altérations musculaires résultent à la fois d'un phénomène de déconditionnement induit par la sédentarité et d'une forme de myopathie [29]. Elles atteignent leur paroxysme au stade de l'insuffisance respiratoire chronique où se multiplient les épisodes d'exacerbations caractérisés par une recrudescence de l'inflammation, du stress oxydant, de la sédentarisation, des médicaments et du déséquilibre nutritionnel [33].

La prévalence de l'ostéoporose et de la baisse de la densité minérale osseuse est estimée entre 9 et 75 % selon les études et indépendamment du sexe des patients. Cette prévalence est significativement plus élevée dans la BPCO comparativement à une population de sujets sains ou de patients atteints d'autres maladies chroniques [34-36]. Généralement, le tabagisme, la consommation d'alcool, la dénutrition, l'hypogonadisme, la sévérité de la maladie, l'inflammation systémique, les taux circulants de certaines protéines cataboliques, l'inactivité physique, l'utilisation des corticostéroïdes au long cours, l'âge (> 55 ans) et le déficit en vitamines D sont reconnus comme des facteurs de risque d'ostéoporose dans cette population [37-41]. De façon intéressante, il a été rapporté que la prévalence de l'ostéoporose augmentait avec la sévérité de l'obstruction bronchique indépendamment de l'âge, du tabagisme, des thérapeutiques, de l'activité physique et de l'indice de masse corporelle (IMC) [42]. Par ailleurs, une étude récente a montré que l'emphysème était étroitement lié à l'ostéoporose, indépendamment de l'IMC, du tabagisme ou de l'âge des patients BPCO [43]. Ces études suggèrent que des mécanismes biologiques pourraient être directement impliqués dans cette relation obstruction bronchique/emphysème-ostéoporose. D'autres travaux sont nécessaires pour démontrer que la BPCO est directement responsable de l'ostéoporose dans cette population.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que la prévalence de l'anémie était importante; allant de 15 à 30 % chez les patients BPCO (essentiellement les plus sévères), alors que l'existence de l'érythrocytose est plus rare (estimée à 6 %) [44-46]. Une étude française a déterminé la valeur pronostique de l'hématocrite chez 2524 patients BPCO sévères nécessitant une oxygénothérapie au long cours [46]. Les résultats de cette étude montrent que l'hématocrite est corrélé négativement avec l'âge et le rapport VEMS/CV des patients et positivement avec la PaCO₂ et l'IMC. Par ailleurs, l'analyse multifactorielle de cette étude révèle que l'hématocrite est un facteur prédictif indépendant pour la fréquence et la durée cumulée d'hospitalisation, ainsi que pour la survie des patients. La survie à trois ans était de 24 % lorsque l'hématocrite était inférieur à 35 % et de 70 % lorsqu'il était supérieur ou égal à 55 % dans cette population [46]. Bien qu'il y ait peu de recul sur cette comorbidité, il est évoqué que l'un des mécanismes à l'origine de l'anémie pourrait être une résistance aux effets de l'érythropoïétine, dont les concentrations sont anormalement élevées dans cette population [47,48].

La prévalence du cancer du poumon est estimée, selon les travaux, entre 9 et 20 % chez les patients BPCO. Diffé-

rentes études longitudinales, portant sur des milliers de sujets appariés sur le tabagisme, ont montré que la présence d'une obstruction bronchique multipliait le risque de développer un cancer du poumon par 2,23 chez les hommes et par 3,97 chez les femmes, même chez ceux ayant arrêté de fumer [49–54]. L'aggravation de la maladie et le déclin rapide de la fonction respiratoire augmentent de façon significative le risque de cancer du poumon dans cette population [51,52]. Les mécanismes physiopathologiques expliquant cette susceptibilité accrue au cancer pulmonaire chez les patients BPCO, et en particulier chez les femmes, restent à élucider.

Au-delà de ces comorbidités physiopathologiques, les patients BPCO présentent aussi des comorbidités psychopathologiques telles que l'anxiété et la dépression. Celles-ci jouent un rôle majeur dans l'évolution de la maladie mais restent souvent sous-estimées dans la pratique clinique. Ainsi, 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 [55]. Il semble que le sentiment d'anxiété soit plus fréquent chez les femmes, chez les personnes fumeuses et chez celles présentant une insatisfaction dans leur vie conjugale [56,57]. Au-delà de ces facteurs de risques connus, c'est bien le sentiment de manque de contrôle sur les symptômes de la maladie, et en particulier la dyspnée, qui joue le rôle le plus important dans l'anxiété des patients [58].

Les chiffres concernant la prévalence de la dépression sont eux aussi particulièrement importants. 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 % [59]. La prévalence de la dépression sévère, nécessitant une intervention médicale est estimée entre 19 et 42 % chez les patients BPCO en état stable [58,60]. Les études récentes indiquent que l'étiologie de la dépression chez ces patients intégrerait plusieurs composantes dont les prédispositions génétiques, le stress psychologique induit par la maladie elle-même (perte des capacités fonctionnelles, perte d'autonomie, diminution de l'estime de soi...) et les effets neuropsychiatriques de la maladie chronique (hypoxémie, inflammation, traitements au long cours, tabagisme, etc.) [59,61].

Quel que soit le chiffre rapporté, la littérature scientifique ne laisse planer aucun doute sur le fait que la BPCO soit un véritable facteur de comorbidités physiopathologiques et psychopathologiques. Les experts nationaux et internationaux insistent actuellement sur l'importance de ces comorbidités et rappellent qu'elles sont relativement faciles à détecter et devaient être systématiquement évaluées et traitées chez les patients BPCO.

Pourquoi et comment évaluer les comorbidités dans la BPCO ?

Dans le cadre de la pratique clinique, les comorbidités devraient être recherchées de façon systématique et le plus

tôt possible chez les patients BPCO. Il est largement démontré que les comorbidités aggravent l'évolution naturelle de la maladie ; multiplient les risques d'hospitalisation et de mortalité ; augmentent les coûts de santé et altèrent profondément la qualité de vie des patients. On sait par exemple, que les patients BPCO présentent un risque élevé d'atteintes cardiovasculaires et que celles-ci font partie des causes principales de décès dans cette population [11,12]. Il est aussi nécessaire d'identifier les patients à haut risque de développer un syndrome métabolique et d'adapter leur prise en charge. En effet, les patients présentant ce désordre métabolique ont un risque significativement accru de développer un diabète, des maladies cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux.

Les altérations de la structure et de la fonction musculaire périphérique ont aussi un impact clinique majeur dans la BPCO ; elles dominent son évolution, en aggravant la sédentarisation, l'intolérance à l'effort, la dyspnée, la perte d'autonomie, l'altération de la qualité de vie et même le pronostic vital des patients. Compte tenu de l'importance de leurs atteintes musculaires, certains patients 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. De plus, le muscle périphérique du BPCO est aujourd'hui considéré comme « le baromètre de la vie » et reconnu comme véritable facteur de pronostic vital dans la maladie. Deux études scientifiques ont montré qu'indépendamment de l'obstruction bronchique, le pronostic vital des patients à cinq ans est d'autant plus faible que l'atrophie musculaire ou la perte de force au niveau des membres inférieurs est grande [31,32]. Il est ainsi montré qu'à même sévérité d'obstruction bronchique, la présence d'une atrophie ou d'une faiblesse musculaire multiplie par deux les risques de mortalité [31,32]. L'ostéoporose est une autre comorbidité qu'il faut considérer avec attention dans la mesure où elle augmente les risques de fractures. Chez les patients BPCO, les fractures avec tassement vertébral peuvent favoriser les attitudes scoliotiques, à l'origine d'une limitation de la fonction pulmonaire. De même pour l'anémie qui comme cité précédemment est étroitement corrélée à l'histoire et l'évolution naturelle de la maladie [46]. Enfin, l'anxiété et la dépression doivent aussi être considérées avec la plus grande attention dans la mesure où elles sont reconnues comme de véritables facteurs prédictifs indépendants 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 [62,63]. L'une de ces études a montré que le risque de mortalité à deux ans après l'hospitalisation pour exacerbation 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). 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. [64] ont montré que le niveau d'anxiété-dépression 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 ≥ 19) était étroitement liée à la mortalité des patients BPCO stables, indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'intolérance à l'effort [65]. En comparaison aux patients présentant peu de symptômes dépressifs, ceux présentant de nombreux symptômes ont un risque de mortalité à court et moyen terme (toutes pathologies confondues) quasiment doublé.

En 2008, Mannino et al. [23] ont analysé sur 20296 individus de plus de 45 ans la relation entre la sévérité de l'obstruction bronchique, la présence de comorbidités (diabète, pathologies cardiaques ou hypertension) et les hospitalisations et la mortalité à cinq ans. Les résultats montrent qu'indépendamment de l'âge, du sexe, du tabagisme, de l'IMC ou du niveau social, la présence d'une obstruction bronchique de stade 3 ou 4 augmente de façon significative les risques d'avoir du diabète (*odds ratio* [OR] : 1,5 ; 95% intervalle de confiance [IC] : 1,1–1,9), des pathologies cardiovasculaires (OR : 2,4 ; 95% IC : 1,9–3) ou de l'hypertension (OR : 1,6 ; 95% IC : 1,3–1,9). Dans cette population BPCO sévère et très sévère, la présence de l'une ou plusieurs de ces trois comorbidités (essentiellement le diabète et/ou les pathologies cardiaques) multiplie les risques d'hospitalisations et de décès à cinq ans [23]. Par exemple, un patient BPCO de stade 3 ou 4 présentant trois comorbidités a un risque de décès à cinq ans qui est 20 fois plus important que celui d'un sujet sans obstruction bronchique et sans comorbidité ! Enfin, il a été souligné que le recours aux soins (consultations externes, hospitalisations et prescriptions) est aussi beaucoup plus fréquent pour les patients ayant une ou plusieurs comorbidités. On estime qu'environ 50% des coûts en rapport avec la BPCO sont dus aux comorbidités.

Non seulement les comorbidités ont un impact majeur sur le pronostic vital des patients mais aussi sur leur qualité de vie. Une étude présentée [66] lors du congrès de l'European Respiratory Society a évalué la qualité de vie (Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ] et Clinical COPD Questionnaire) et les comorbidités (indice de Charlson et Chronic Disease Score) chez 158 patients BPCO, séparés en deux groupes selon leur âge (supérieur à ou inférieur à 65 ans). Comparativement au groupe plus jeune, les patients de plus de 65 ans ont un score significativement plus important de comorbidités (indice de Charlson : $2 \pm 1,3$ versus $2,8 \pm 1,3$; $p < 0,001$) ; de même qu'une altération significativement plus importante de la qualité de vie (SGRQ : $59,4 \pm 11,6$ versus $68,6 \pm 12,8$; $p < 0,001$). Dans cette étude, il existe une relation étroite entre le nombre de comorbidités et l'altération de la qualité de vie ($r = 0,27$; $p < 0,01$) chez les patients de plus de 65 ans, qui n'existe pas chez les plus jeunes. Lors de ce même congrès, deux autres études [67,68] ont clairement montré que les patients BPCO qui ont le nombre de comorbidités le plus élevé sont ceux qui ont les scores de BODE index les plus élevés, donc le niveau de sévérité de la maladie « générale » le plus important et le pronostic vital le plus mauvais.

L'analyse de la sévérité de la maladie initiale et des comorbidités associées est indispensable pour réaliser des études de survie ou comparer des méthodes de traitement chez des populations très hétérogènes. La seule présence

ou absence d'une comorbidité ne permet pas une stratification correcte du risque. De nombreuses échelles sont proposées pour évaluer les comorbidités mais essentiellement quatre d'entre elles ont fait la preuve de leur validité et de leur reproductibilité : l'index de Kaplan-Feinstein, le Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), l'Index of Coexisting Disease (ICED) et l'indice de Charlson.

Bien qu'il ne soit pas spécifiquement validé dans cette population, l'indice de comorbidité de Charlson [69] semble être le plus utilisé actuellement dans la littérature et en recherche sur la BPCO. Cet indice permet d'évaluer le poids de la comorbidité sur la mortalité lors d'études longitudinales de cohorte. Il est considéré comme un index simple, rapide (cinq minutes) et valide, bénéficiant d'une bonne fiabilité interjuges et d'une bonne reproductibilité au test-retest. Cet index prend en compte l'âge et 19 comorbidités (cf. la grille d'évaluation des comorbidités [69]). Il se calcule en attribuant des points en fonction de la gravité des diagnostics secondaires : plus la comorbidité est lourde, plus grand est le risque de décès, plus élevé est l'indice. Cet index est pondéré par l'âge, il convient d'ajouter au score total un point par décennie quand l'âge est supérieur ou égal à 50 ans. Dans leur article princeps, les auteurs ont utilisé l'index sur une cohorte de 559 patients et montré que les taux de mortalité à un an étaient de 12% pour un score de 0, de 26% pour un score de 1–2, de 52% pour un score 3–4 et de 85% pour un score supérieur ou égal à 5. Toutefois, il convient de préciser que cet index prend en compte la sévérité de différentes comorbidités telles que les accidents vasculaires cérébraux, le diabète, le cancer et les hépatopathies mais il ne considère pas la sévérité des pathologies cardiovasculaires. Des travaux sont nécessaires pour développer un outil de calcul des comorbidités spécifique et adapté aux patients BPCO !

Quel impact en pratique clinique et en recherche ?

L'ensemble des données de la littérature montre clairement que les comorbidités sont un élément incontournable de l'évaluation des patients BPCO. Longtemps, la sévérité de la BPCO n'a été évaluée que par le seul niveau de l'obstruction bronchique. Depuis peu, certains outils intégrant la valeur prédictive des manifestations systémiques de la BPCO sont proposés pour évaluer la sévérité de la maladie et le pronostic vital des patients. 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 [70]. Cet index intègre quatre composantes de la maladie générale : le niveau d'obstruction bronchique, la dyspnée, la tolérance à l'effort (évaluée par le test de marche de six minutes) et l'IMC. 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. Malheureusement, cet index ne considère pas la valeur pronostique des comorbidités. Pourtant, on ne peut plus nier l'importance des comorbidités ni la nécessité de les intégrer dans l'évaluation de la sévérité des patients.

La majorité des patients atteints d'une pathologie chronique ont une ou plusieurs comorbidités. Comme les comorbidités sont souvent sous-diagnostiquées et sous-traitées, il est important de rechercher leur existence chez les patients BPCO et chez tous les malades chroniques en général. Ainsi, les examens cardiovasculaires, métaboliques et endocriniens... devraient être plus développés chez les BPCO et la mesure de la fonction respiratoire devrait inversement être évaluée chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires, métaboliques et endocriniennes...

En pratique clinique, les comorbidités des patients BPCO doivent être recherchées individuellement au moyen des tests diagnostiques spécifiques et adaptés à la population (Tableau 1).

Les comorbidités cardiovasculaires

Après l'interrogatoire, l'électrocardiogramme est la première exploration qui doit être systématiquement réalisée chez un patient avec un VEMS inférieur à 50% et/ou présentant des anomalies évoquant une cardiopathie associée, des troubles du rythme ou un retentissement cardiaque droit. L'échographie cardiaque bidimensionnelle est également importante dans l'évaluation du retentissement sur la fonction ventriculaire gauche de la dilation des cavités droites (dysfonction diastolique). Mais cet examen est souvent de réalisation difficile notamment chez les patients BPCO du fait de la distension aérienne. L'échocardiographie Doppler doit être réalisée dans le cas d'une suspicion d'HTAP, pour la confirmer et évaluer son retentissement mais aussi dans le cas d'anomalies évoquant une cardiopathie associée. Il existe une bonne corrélation entre la PAP systolique estimée par Doppler continu et la PAP systolique mesurée par cathétérisme. Toutefois, il convient de préciser que l'échocardiographie Doppler pour le diagnostic de l'HTAP est inutilisable en l'absence d'insuffisance tricuspide, c'est-à-dire dans au moins 30% environ des cas d'insuffisance respiratoire. Par ailleurs, l'erreur moyenne de l'estimation de la PAP systolique est relativement élevée; de l'ordre de 7 à 10 mmHg, ce qui n'est pas trop gênant en cas d'HTAP sévère mais ce qui pose des problèmes chez les BPCO dont l'HTAP est modeste à modérée. Le recours à des examens plus sophistiqués comme la scintigraphie myocardique, l'enregistrement holter ou le cathétérisme cardiaque droit peut parfois être nécessaire; surtout dans le cas d'une comorbidité cardiovasculaire connue, pour en faire le bilan. Les techniques non invasives comme l'échocardiographie Doppler peuvent être pratiquées sur une large échelle mais elles ne sont pas en mesure de fournir des informations sur les données qui ne sont accessibles que par cathétérisme droit: pression «capillaire pulmonaire», pressions dans les cavités droites, débit cardiaque, PAP au cours de l'exercice, etc. En pratique, les indications les moins contestables du cathétérisme chez les BPCO sont: les cas où l'on suspecte une HTAP sévère (> 35 mmHg pour la PAP moyenne), ou une discordance majeure entre les résultats de l'échocardiographie Doppler et le contexte clinique et fonctionnel; dans le cadre d'un bilan avant transplantation pulmonaire ou chirurgie de réduction de volume; en cas de dissociation peu compréhensible entre le tableau clinique et les résultats spirographiques et gazométriques; dans le cas

où une IC gauche associée est soupçonnée mais impossible à confirmer en échocardiographie.

L'atrophie musculaire

On sait aujourd'hui que la masse musculaire ou l'index de masse maigre sont des facteurs prédictifs indépendants de survie nettement supérieurs à l'IMC chez les patients BPCO [71]. Les principales méthodes de mesure de la composition corporelle (anthropométrie, impédancemétrie bioélectrique, absorptiométrie biphotonique aux rayons X) peuvent fournir des résultats parfois différents. Le choix de l'une ou l'autre des méthodes repose sur leur fiabilité, leur accessibilité variable selon les centres et leur coût. L'impédancemétrie bioélectronique apparaît actuellement comme la méthode de choix pour mesurer la composition corporelle chez les patients BPCO. Les avantages de cette technique sont sa facilité de réalisation (au lit du malade), sa rapidité (résultats et interprétation immédiats), sa reproductibilité interobservateur. Toutefois, il faut garder à l'esprit que l'impédancemétrie n'est reconnue comme une méthode fiable que chez des patients ayant une BPCO sévère sans IC ou respiratoire. En effet, l'interprétation des résultats peut être faussée en présence d'une rétention hydrosodée, ce qui constitue une limitation à son utilisation en cas d'IC droite. Par ailleurs, la fiabilité des résultats requiert une précaution pour le choix de l'équation prédictive et la standardisation de la procédure d'évaluation des résultats.

La dysfonction musculaire périphérique

Elle peut être évaluée par une mesure de la force et de l'endurance musculaire périphérique. Dans la littérature, différentes modalités ont été proposées pour évaluer la force maximale du quadriceps [72]. Certains auteurs ont mesuré la force lors d'une contraction dynamique en condition quasi ou réellement isocinétique. D'autres auteurs ont mesuré la force en condition isométrique, sujet assis, jambe maintenue à 90° par rapport à la cuisse et reliée à une jauge de contrainte mécanique (type «banc de Koch») ou associée à une mesure digitalisée, voire un dynamomètre géré par l'évaluateur. La mesure retenue est généralement la meilleure de trois mesures reproductibles à 10% près obtenues avec des encouragements verbaux soutenus. Cette mesure de la force maximale isométrique est relativement simple et rapide à mesurer, elle ne nécessite qu'un appareillage relativement peu coûteux et présente une fiabilité tout à fait acceptable. De plus, des normes françaises ont été proposées récemment [73]. Cependant, un large consensus sur le matériel, la méthode et les normes doit encore être établi car les valeurs des sujets normaux peuvent varier selon l'ergomètre utilisé. En l'absence de consensus actuel, il est recommandé d'utiliser toujours le même appareillage, avec la même procédure pour une équipe donnée.

Dans le cadre de l'évaluation de l'endurance, il s'agit de déterminer le temps pendant lequel un sujet peut maintenir un effort donné à un certain pourcentage de la force maximale du quadriceps. Sur le plan méthodologique, des approches «statique» et «dynamique» ont été proposées chez les patients BPCO. Le test d'endurance statique se fait à 60% de la force maximale volontaire et le temps limite cor-

Tableau 1 Principaux outils d'évaluation des comorbidités des patients BPCO.

Comorbidités	Principaux outils d'évaluation
Pathologies cardiovasculaires	Interrogatoire – électrocardiogramme Échographie Doppler Scintigraphie myocardique Holter Cathétérisme cardiaque droit
Syndrome métabolique	Tension artérielle et indice de masse corporelle Taux sanguins de triglycérides et HDL-cholesterol + glycémie à jeûn Tour de taille (et rapport tour de taille/tour de hanche) Éventuellement : vitesse excrétion albumine urinaire, rapport albumine/créatinine
Dysfonction musculaire périphérique	Force du quadriceps Endurance du quadriceps
Amyotrophie périphérique	Impédancemétrie Mesure des plis cutanés Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA)
Anémie	Interrogatoire + sémiologie clinique Hémogramme Dosages sanguins
Ostéoporose	Techniques de densitométrie (DXA, scanner, densitométrie ultrasonique) Radiographie Dosages sanguins des marqueurs osseux de remodelage
Anxiété et dépression	Échelle Hospital Anxiety Depression Beck Depression Inventory
Qualité de vie	Questionnaires génériques : SF36 Questionnaires spécifiques : CRQ, SGRQ, MRF-28, CAT, VRSQ, VQ11

respond au moment où la force du patient chute à 50 % de la force maximale volontaire. Dans le cadre de l'approche dynamique, les patients doivent répéter soit des contractions dynamiques d'extension-relaxation à un rythme de dix mouvements par minute et à une charge équivalente à 30 ou 40 % de la force maximale volontaire [74] ; soit des extensions entre 90 et 30°, à 20 % de la force maximale et à un rythme de 30 mouvements par minute. L'endurance musculaire périphérique est définie comme la durée pendant laquelle le sujet peut répéter les extensions dynamiques, tout en respectant les consignes de départ (de rythme et d'amplitude d'extension).

Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique se caractérise par une constellation d'anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis. Parmi les nombreuses définitions proposées, deux, très différentes, font référence : celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [75] et celle du programme national américain d'éducation sur le cholestérol (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [NCEP ATP III]) [76].

L'OMS retient l'association d'une intolérance au glucose, d'une hyper-insulinémie ou d'un diabète associé à au moins deux autres anomalies métaboliques parmi : hypertension ($\geq 140/90$ mmHg ou traitement antihypertenseur),

dyslipidémie (taux de triglycérides $\geq 1,5$ g/L et/ou taux de cholestérol HDL $< 0,35$ g/L pour les hommes et $< 0,39$ g/L pour les femmes), obésité viscérale ou centrale (rapport tour de taille/tour de hanche $> 0,9$ pour les hommes et $> 0,85$ pour les femmes et/ou IMC > 30 kg/m²), autres (vitesse excrétion albumine urinaire ≥ 20 µg/min ou rapport albumine/créatinine ≥ 30 mg/g).

L'NCEP ATP III caractérise le syndrome métabolique par l'association d'au moins trois facteurs de risques suivants : hypertension ($\geq 130/85$ mmHg ou traitement anti-hypertenseur), dyslipidémie (taux de triglycérides $\geq 1,5$ g/L et/ou taux de cholestérol HDL $< 0,4$ g/L pour les hommes et $< 0,5$ g/L pour les femmes), obésité viscérale ou centrale (tour de > 102 cm pour les hommes et > 88 cm pour les femmes), hyperglycémie (taux de glucose sanguin à jeûn $\geq 1,1$ g/L). Au regard de ces définitions, il convient toutefois de préciser que le tour de taille varie selon l'ethnie. Ainsi, le Groupe européen d'études de la résistance à l'insuline (EGIR) propose des normes différentes et spécifiques pour les européens : supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et supérieur ou égal à 80 chez les femmes.

L'ostéoporose

Le diagnostic de l'ostéoporose nécessite d'abord une évaluation de l'ensemble des facteurs de risques tels que l'âge, le sexe féminin, les antécédents familiaux, l'inactivité physique, une carence vitaminocalcique, le tabagisme,

l'alcoolisme, un faible IMC, la ménopause et des pathologies (notamment les affections endocriniennes) ou traitements (notamment la corticothérapie prolongée par voie orale) inducteurs d'ostéoporose puis, si justifié, un test de densitométrie ou un dosage des marqueurs osseux du remodelage.

Différentes techniques de densitométrie permettent actuellement de diagnostiquer une ostéoporose : l'ostéodensitométrie biphotonique à rayons X (DXA), le scanner, les densitométries ultrasoniques (US) et la radiographie conventionnelle. La mesure de la densité minérale osseuse par DXA constitue actuellement l'approche diagnostique la plus précise de l'ostéoporose. Le test doit être réalisé sur deux sites (de préférence rachis lombaire et extrémité supérieure du fémur). Sa réalisation doit respecter les normes de contrôle de qualité définies en 2005 par l'Afssaps et les conditions préconisées par la HAS en 2006. Le scanner permet certes de distinguer les compartiments trabéculaires et corticaux du corps vertébral mais sa reproductibilité est insatisfaisante et l'interprétation des évaluations difficile (courbe de référence non validées). Les US présentent l'avantage d'être moins chers et moins encombrants que les appareils à DXA mais ils ne peuvent encore se substituer à eux du fait notamment d'une mauvaise reproductibilité des examens. La radiographie du rachis dorsal et lombaire permet de diagnostiquer le tassement vertébral et d'orienter sur sa nature ; elle reste surtout utile pour juger de l'efficacité du traitement (empêcher l'apparition de nouveaux tassements vertébraux).

On distingue deux types de marqueurs osseux du remodelage : les marqueurs de formation osseuse et les marqueurs de résorption. Les marqueurs de formation osseuse sont des protéines plasmatiques mesurant soit une protéine non collagénique de la matrice osseuse (ostéocalcine ou peptides d'extension du procollagène), soit des enzymes présentes dans les ostéoblastes (phosphatases alcalines totales ou phosphatases alcalines spécifiques osseuses). Les marqueurs de résorption mesurent préférentiellement les fragments de dégradation du collagène tels que l'hydroxyproline et les D-pyridinolines libres ou liées à des peptides.

L'anémie

Le diagnostic de l'anémie passe d'abord par l'interrogatoire du patient (ethnie, sexe, âge, mode de vie, antécédents familiaux et personnels), la sémiologie clinique (signes physiques, syndrome d'anémie) puis les examens biologiques. L'hémogramme reste l'examen de référence permettant d'affirmer un diagnostic d'anémie évoqué par des signes physiques. L'anémie sera diagnostiquée par l'abaissement de la concentration en hémoglobine du sang périphérique en deçà de valeurs qu'on considère généralement comme normales en fonction de l'âge, à savoir pour les adultes : moins de 120 g/L pour les femmes et moins de 130 g/L pour les hommes. Pour des adultes de plus de 70 ans, les normes sont diminuées à moins de 115 g/L pour les femmes et moins de 125 g/L pour les hommes. L'hémogramme permettra aussi le diagnostic différentiel avec la quantification de la réticulocytose, le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine. Au-delà de l'hémogramme, d'autres dosages biochimiques peuvent être

utiles tels que la ferritine, la transferrine ou sidérophiline, l'acide folique érythrocytaire et la vitamine B12.

L'anxiété, la dépression et la qualité de vie

Dans un ouvrage récent, G. Moullec et G. Ninot présentent les différents outils d'évaluation psychosociale de la BPCO, notamment ceux pour l'évaluation des troubles anxieux et dépressifs et l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé [72]. Concernant l'anxiété, l'autoquestionnaire le plus fiable, sensible et utile en pratique est l'échelle Hospital Anxiety and Depression (HAD). Cette échelle, validée en français, identifie les symptomatologies dépressives et anxieuses et en détermine leur sévérité respective. Cette échelle élimine les symptômes somatiques se recoupant avec les symptômes respiratoires (la dyspnée) mais ne discrimine pas le type de dépression ou d'état anxieux ni leur nature. Cet outil comporte 14 items (sept pour l'anxiété et sept pour la dépression) et quatre modalités de réponse codées de 0 à 3. Sa passation est facile et d'une durée inférieure à dix minutes. L'intervalle des scores possibles s'étend de 0 à 21 pour l'anxiété comme pour la dépression. Un score élevé correspond à la présence d'une symptomatologie sévère. La note supérieure ou égale à 11 à la sous-échelle anxiété constitue généralement le seuil minimal pour discriminer les patients anxieux des non anxieux.

Concernant la dépression, il existe une vingtaine d'outils disponibles mais seuls deux autoquestionnaires sont majoritairement utilisés en recherche et en routine clinique : la composante dépression de l'échelle HAD et le Beck Depression Inventory (BDI : en 21 items). Par l'utilisation du HAD, un score supérieur à 10 à la sous-échelle dépression permet de discriminer les patients dépressifs (mineurs ou majeurs) des non dépressifs.

Concernant la qualité de vie liée à la santé, on distingue les questionnaires génériques et spécifiques. L'autoquestionnaire SF-36 fait partie des questionnaires génériques les plus fréquemment utilisés pour comparer des niveaux entre populations ou évaluer les bénéfices d'une intervention. Différents questionnaires spécifiques à la maladie respiratoire ont été proposés : le Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), le SGRQ ou le Mageri Respiratory Foundation questionnaire (MRF-28) étaient jusqu'à présent les plus fréquemment utilisés. Toutefois, ces questionnaires restaient assez longs et difficilement utilisables et interchangeables en routine. Depuis peu, d'autres outils ont été proposés tels que le COPD Assessment Test (CAT), le VSRQ et le VQ11. Le VQ11 est un outil multidimensionnel qui a fait la preuve de sa valeur évaluative et prédictive chez les BPCO et qui bénéficie d'un temps de passation très court, ce qui en pratique permettrait un suivi semestriel de la qualité de vie des patients.

Conclusion

Les comorbidités sont un nouvel enjeu médical et thérapeutique dans la BPCO. Elles constituent un élément incontournable par leur fréquence élevée et leur impact considérable sur la qualité de vie et le pronostic vital des patients. Une évaluation et une prise en charge thérapeutique intégrant les différentes pathologies physiologiques et

psychologiques présentes chez un même patient pourraient améliorer l'histoire naturelle de la BPCO. En pratique, la présence d'une BPCO doit faire évoquer, chercher et traiter les comorbidités !

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204–12.
- [2] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165–85.
- [3] 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.
- [4] Burgel PR. Comorbidités dans la BPCO : causes ou conséquences ? *Rev Mal Respir* 2008;25:12–5.
- [5] 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.
- [6] Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599–610.
- [7] Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367–70.
- [8] Burgel PR, Paillasser JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010;36:531–9. Epub 2010 Jan 14.
- [9] Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Fabbri L. Investigation of the prevalence of comorbidities in patients with COPD using the Italian college of general practitioners (SIMG) database. *Eur Respir Congress* 2009 [Abstract E446].
- [10] McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. TORCH clinical endpoint committee. *Thorax* 2007;62:411–5.
- [11] Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640–6.
- [12] Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–9.
- [13] Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:543–8.
- [14] Marquis K, Maltais F, Poirier P. Cardiovascular manifestations in patients with COPD. *Rev Mal Respir* 2008;25:663–73.
- [15] Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraisse P. Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Eur Respir J* 1994;7:148–52.
- [16] Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–6.
- [17] Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8:706–11.
- [18] Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:162–8.
- [19] Thurnheer R, Muntwyler J, Stammberger U, Bloch KE, Zollinger A, Weder W, et al. Coronary artery disease in patients undergoing lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1997;112:122–8.
- [20] Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;75:8–11.
- [21] Brashear RE. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1984;68:969–81.
- [22] Kleiger RE, Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1974;65:483–7.
- [23] 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.
- [24] Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:2478–84.
- [25] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52:812–7.
- [26] Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:226–32.
- [27] Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039–46. Epub 2009 Jun 19.
- [28] Ford ES, Schulze MB, Pischon T, Bergmann MM, Joost HG, Boeing H. Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Cardiovasc Diabetol* 2008;12:35.
- [29] 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.
- [30] Gosker H, Zeegers M, Wouters E, Schols A. Muscle fiber type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2007;62:944–9.
- [31] Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midhigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;166:809–13.
- [32] 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.
- [33] Spruit M, Gosselink R, Trooster T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax* 2003;58:752–6.
- [34] Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, Van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:209–18.
- [35] Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:122–7.
- [36] Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007;18:1197–202.
- [37] Janssens W, Lehouck A, Carremans C, Bouillon R, Mathieu C, Declamer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:630–6.

- [38] Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CA, Boguszewski CL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* 2009;20:1881–7.
- [39] Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, Smeenk FW, Martens EJ, Lunde R, et al. CIRO Network Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respir Med* 2009;103:1143–51.
- [40] Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients With COPD. Results From TORCH. *Chest* 2009 [Epub ahead of print].
- [41] Bolton CE, Stone MD, Edwards PH, Duckers JM, Evans WD, Shale DJ. Circulating matrix metalloproteinase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2009;6:81–7.
- [42] Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and females with obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;114:10–4.
- [43] Ohara T, Hirai T, Muro S, et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD. *Chest* 2008;134:1244–9.
- [44] John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006;111:365–70.
- [45] Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:923–9.
- [46] Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, Antadir Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128:1201–8.
- [47] John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825–9.
- [48] Schönhöfer B, Wenzel M, Geibel M, Köhler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1998;26:1824–8.
- [49] Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475–80.
- [50] Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711–5.
- [51] Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1990;141:613–7.
- [52] Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: a 25-year prospective study of lung cancer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:289–98.
- [53] Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:285–90.
- [54] Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60:570–5.
- [55] Hynninen KM, Breivte 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.
- [56] Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brøndum E, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med* 2006;100:87–93.
- [57] McCarthie HC, Spence SH, Tate RL. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur Respir J* 2002;19:47–53.
- [58] Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008;31:667–77.
- [59] Norwood RJ. A review of etiologies of depression in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:485–91.
- [60] Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006;35:457–9.
- [61] Al-Shair K, Dockry R, Mallia-Milanes B, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. Depression and its relationship with poor exercise capacity, BODE index and muscle wasting in COPD. *Respir Med* 2009;103:1572–9.
- [62] Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121:1441–8.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Corlateanu A, Kocks J, Van Der Molen T, Botnaru V. Comorbidities and disease specific health status in young and old COPD patients. *Eur Respir Congress 2009* [Abstract E503].
- [67] Echave-Sustaeta J, Martin Escudero JC, Garcia Luján R, Anton E, Rivera X, Martin M. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease: an observational study of patients attended by internal medicine specialists. *Eur Respir Congress 2009* [Abstract E3292].
- [68] Grabicki M, Batura-Gabryel H, Brodnicka I, Bobkiewicz A, Brajer B. Comorbidities in COPD patients—their prevalence and correlation with BODE index. *Eur Respir Congress 2009* [Abstract P3441].
- [69] Charlson ME, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987;40:373–83.
- [70] 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 Med* 2004;350:1005–12.
- [71] 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.
- [72] La réhabilitation du malade respiratoire chronique. Sous la direction de Prefaut C, Ninot G. Éditions Elsevier Masson; 2009. Chap. 9, p. 163–75.
- [73] Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1289–97.
- [74] Couillard A, Koechlin C, Cristol JP, Varray A, Prefaut C. Evidence of local exercise-induced systemic oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:1123–9.
- [75] Alberti KG, Zimmet PZ. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its

complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.

[76] Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive sum-

mary of the third report on the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.