

Particularités physiopathologiques de la BPCO chez l'obèse

Ali El Kamel, Sameh Joobeur

Service de Pneumologie et d'Allergologie - Hôpital Universitaire F. Bourguiba -Tunisie

Introduction

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle (IMC) \geq 30. Elle est massive et morbide à partir d'un IMC $>$ 40. L'IMC est normal entre 18,5 et 25. Un IMC entre 25 et 30 est considéré comme un surpoids. La prévalence de l'obésité a augmenté considérablement ces dernières décades, pas seulement dans les pays développés, mais aussi dans les pays à moyen et même faible revenu. Depuis 1980, la prévalence mondiale de l'obésité a plus que doublé selon l'OMS, et selon ses projections pour 2015, il y aurait plus de 700 millions d'obèses (1). Cette augmentation considérable et rapide de l'obésité fait qu'on parle de pandémie d'obésité (ou épidémie ou «globesity»). Aux Etats Unis, où un américain sur trois est obèse, l'obésité est déclarée cette année (2013) par l'AMA (American Medical Association) comme étant une maladie à part entière. L'obésité est en voie de dépasser le tabagisme comme première cause de mortalité qu'on peut prévenir. L'obésité est en train d'augmenter également clairement dans les pays en développement où ce sont les classes socioéconomiques plutôt aisées qui sont concernées, contrairement aux pays développés où ce sont les couches socioéconomiques inférieures qui sont les plus atteintes par l'obésité.

D'un autre côté, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui constitue un fléau mondial avec une prévalence de 11% à 25% de la population mondiale adulte (BOLD : Burden of Obstructive Lung Diseases) continue à augmenter particulièrement dans les pays en développement. Selon les projections de l'OMS pour 2020, la BPCO deviendrait la 3^{ème} cause de mortalité et le 5^{ème} plus important facteur d'handicap et d'invalidité en termes de DALY (Disability Adjusted Life Years). En conséquence, la population concernée à la fois par la BPCO et par l'obésité est sans doute importante et augmentera probablement encore plus durant la prochaine décennie. En effet, la plupart des études montrent une prévalence plus importante d'obésité dans les populations de BPCO. Dans une étude canadienne (2) de plus de 95000 sujets avec 3500 patients porteurs de BPCO, la prévalence de l'obésité est plus importante dans la population de BPCO et elle augmente avec l'IMC. Dans une série de notre service, 16% des 1057 patients porteurs de BPCO, sont obèses et 26% sont en surpoids. 14% ont un CMI $<$ 18,5.

Néanmoins certaines autres études ont montré une prévalence moindre chez les BPCO obèses comparativement aux BPCO non obèses (3). Par ailleurs, par rapport au tabagisme, les patients BPCO qui continuent à fumer, ont une prévalence moindre d'obésité que les patients sevrés. Enfin, en fonction de la sévérité de la BPCO, selon les grades GOLD, les patients porteurs de BPCO aux grades 3 et 4 ont une prévalence d'obésité moindre que dans les grades 1 et 2. Par contre la prévalence de la maigreur (IMC $<$ 18,5) est nettement plus importante dans les stades avancés de la BPCO (4).

La fonction respiratoire

La fonction respiratoire est affectée chez le patient obèse porteur de BPCO. La baisse de la compliance respiratoire (pulmonaire et thoracique) est la conséquence la plus importante de l'obésité sur la fonction pulmonaire chez le patient obèse et chez le patient obèse et porteur de BPCO (5,6). Il y a une diminution conséquente et significative de la CRF (capacité résiduelle fonctionnelle) et du VRE (volume de réserve expiratoire) et comme corollaire il y a une augmentation de la CI (capacité inspiratoire). Les autres paramètres de la fonction respiratoire sont affectés à des degrés divers (7). Le VEMS peut être normal ou légèrement abaissé. Le rapport VEMS/CVF est variable. Il y a une légère baisse du VR (volume résiduel) et de la CPT (capacité pulmonaire totale). La résistance des voies aériennes est augmentée à l'état statique. La diffusion alvéolo-capillaire (DLCO) est normale ou augmentée. La force musculaire respiratoire est normale ou diminuée. Le travail ventilatoire est augmenté. La PaO₂ est normale ou diminuée. Chez certains obèses il y a une hypoxémie à l'état de base et au repos, qui est en rapport avec la baisse de la CRF ; en effet, cette diminution de la CRF peut occasionner une fermeture des voies aériennes distales à chaque fin d'expiration normale, ce qui engendre des troubles ventilation - perfusion, lesquelles sont responsables d'hypoxémie par effet shunt. Les baisses de la CRF et du VRE sont exponentielles en fonction de l'augmentation de l'IMC. L'augmentation de la CI et du rapport CI/CPT est linéaire en fonction de l'IMC. Toutes ces modifications sont croissantes et persistantes quel que soit le stade de la BPCO. Dans tous les cas, il y a une hyperinflation statique qui augmente avec l'augmentation de la sévérité de la BPCO (8). Au même grade GOLD, les patients ont le même profil obstructif mais les patients obèses par rapport aux non obèses, ont une hyperinflation statique moindre avec une diminution de la CRF, du VR, de la CPT et une augmentation de la CI. A l'effort, malgré l'augmentation des besoins énergétiques et métaboliques chez le patient BPCO obèse par rapport au patient BPCO non obèse, sa capacité à l'exercice est maintenue (9). Au cours de l'épreuve d'effort à bicyclette ergométrique, l'intensité de la dyspnée, à n'importe quel niveau de ventilation, est comparable et même inférieure chez le patient BPCO obèse comparé au patient BPCO non obèse, pour le même degré d'obstruction bronchique (8). Cette diminution de l'intensité de la dyspnée chez les BPCO obèses est probablement le résultat de l'amélioration de la mécanique ventilatoire chez le sujet obèse (10). En effet, bien que l'augmentation de l'hyperinflation dynamique est comparable entre BPCO obèse et BPCO non obèse, les volumes pulmonaires dynamiques en fin d'expiration à l'effort sont plus bas chez le patient BPCO obèse comparé au patient BPCO non obèse. Cette diminution significative des volumes pulmonaires en fin d'expiration à

l'effort permet au patient de respirer à bas volumes pulmonaires et donc avec moins de contraintes mécaniques. Le volume de réserve inspiratoire en fin d'exercice est significativement plus important chez le patient BPCO obèse.

Contrairement à l'exercice à bicyclette ergométrique où le patient ne supporte pas son poids ; dans le test de marche de 6 mn où le patient supporte son poids, la distance parcourue par le patient BPCO obèse est significativement moindre que le patient BPCO non obèse (11). Cependant, même dans ces situations d'effort où le patient supporte son poids, le travail effectué (nombre de mètres x le poids) et les réponses physiologiques à la marche sont comparables entre les 2 groupes de patients porteurs de BPCO à trouble ventilatoire obstructif (TVO) comparable. Ainsi, la ventilation à bas volume pulmonaire avec la diminution significative de la CRF et du VRE et l'augmentation de la CI, confère au patient BPCO obèse un avantage et des effets bénéfiques sur la mécanique ventilatoire et compenserait l'augmentation de charge ventilatoire et métabolique associée à l'obésité.

L'inflammation pulmonaire et systémique

Plusieurs études ont démontré que le tissu adipeux n'est pas seulement un stock d'énergie, mais régule l'inflammation systémique par l'intermédiaire des adipokines dont certaines sont pro-inflammatoires telles que la leptine et d'autres anti-inflammatoires telles que l'adiponectine (12). La leptine pourrait promouvoir l'inflammation systémique et l'inflammation des voies aériennes (13). Dans les BPCO stables il y a une diminution du taux de leptine et une augmentation du taux d'adiponectine. Enfin, au cours des exacerbations aiguës de BPCO, certaines études ont montré une augmentation transitoire de la leptine.

D'un autre côté, la BPCO est caractérisée par une inflammation systémique de base de bas grade (14) démontrée par la présence de plusieurs marqueurs pro-inflammatoires (TNF α , CRP, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) dans plusieurs études (15), mais il n'y a pas de corrélation entre l'inflammation systémique et l'inflammation au niveau des voies aériennes. Par ailleurs, l'inflammation systémique n'est pas une caractéristique de toutes les BPCO. Dans l'étude ECLIPSE (16), on a démontré que 30% des patients n'ont pas d'inflammation systémique et 16 % seulement ont une inflammation systémique persistante et surtout que l'obésité constitue un des facteurs de risque indépendant d'inflammation systémique. Le rôle du tissu adipeux est fortement invoqué dans la genèse de l'inflammation systémique et pulmonaire.

L'inflammation pulmonaire libère des médiateurs de l'inflammation qui vont agir au niveau du tissu adipeux hypertrophié avec nécrose d'adipocytes, appel de macrophages et libération par le tissu adipeux inflammatoire d'adipocytokines (leptine, resistine, visfatin), et de cytokines et chemokines pro-inflammatoires (IL6, TNF α ..) qui sont responsables de l'inflammation systémique laquelle inflammation va amplifier l'inflammation pulmonaire (17). Plus spécifiquement dans la BPCO, l'hypoxémie consécutive va engendrer par l'hypoxie tissulaire, une dysfonction du

tissu adipeux, aggravé par la réduction des capacités oxydatives. La dysfonction du tissu adipeux est à l'origine de largage de facteurs pro-inflammatoires dans la circulation, responsable d'une inflammation systémique laquelle va aggraver l'inflammation de la BPCO et être à l'origine, entre autres, de l'aggravation ou même la survenue de comorbidités. (18)

Le pronostic

Dans la population générale, l'obésité est associée à une baisse de l'espérance de vie (19). Plusieurs études ont démontré ce fait. Dans l'étude «Prospective Studies Collaboration» qui a inclus plus de 900 000 sujets, on a constaté qu'à chaque augmentation de l'IMC de 5 il y a une augmentation de la mortalité de 30 %, principalement en rapport avec des maladies cardiovasculaires (20).

En ce qui concerne les patients obèses porteurs de BPCO, l'étude «Copenhagen City Heart Study» (21) a montré que dans les BPCO légères et modérées, la mortalité, toutes causes confondues, augmente chez les patients obèses porteurs de BPCO comparativement avec patients BPCO non obèses. Par contre dans les BPCO sévères, la mortalité est significativement moins importante chez les patients BPCO obèses comparativement aux patients BPCO non obèses.

L'étude de l'ANTADIR (22), a montré que dans les BPCO sévères sous oxygénothérapie de longue durée, la mortalité est significativement moindre chez les obèses. En effet, durant un suivi de 7,5 ans, l'obésité était associée aux taux les plus bas d'hospitalisations et de mortalité. La survie à 5 ans est significativement plus importante chez les obèses. Elle est de 24% pour les sujets à IMC < 20. Elle est de 34% pour un IMC normal. Elle est de 44% pour les BPCO en surpoids et elle est de 59% pour les BPCO ayant un IMC \geq 30. Ces données suggèrent un rôle protecteur de l'obésité, contrairement à ce qui existe dans la population générale. C'est le «paradoxe de l'obésité» qui est d'ailleurs notée dans d'autres affections telles que les maladies cardiovasculaires et les insuffisances rénales terminales (23). Les mécanismes de ce «paradoxe» ne sont pas clairement identifiés. Certaines hypothèses invoquent les modifications des volumes pulmonaires avec en particulier le rapport CI/CPT qui est l'index d'hyperinflation statique et qui est un paramètre indépendant de mortalité aussi bien d'origine pulmonaire que de mortalité toutes causes confondues (24).

Ce rapport est augmenté chez les patients obèses BPCO et contribuerait de ce fait au bénéfice de survie chez ces patients. Une autre hypothèse est celle relative à la vitesse de dégradation du VEMS qui serait plus faible chez les patients BPCO obèses en comparaison avec les patients BPCO non obèses.

Cette diminution significative de la dégradation du VEMS, chez les patients BPCO obèses est retrouvée uniquement chez les patients de sexe masculin (25). Il est possible que des différences spécifiques au genre soient impliquées dans la progression de la BPCO associée à une obésité.

Ainsi, l'obésité exercerait des effets divergents sur le pronostic de la BPCO en fonction des caractéristiques du patient et de la sévérité de sa maladie : l'obésité protège contre la mortalité

dans les BPCO aux stades avancés et au contraire, dans les stades précoces de la BPCO, les effets néfastes de l'obésité à long terme tels que l'inflammation systémique et le syndrome métabolique, contribuent à augmenter la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues.

Conclusion

La BPCO et l'obésité sont deux maladies hétérogènes, de prévalence mondiale croissante et d'interactions complexes. La diminution de l'hyperinflation pulmonaire à n'importe quel stade de sévérité de la BPCO expliquerait l'impact modéré sur la dyspnée et le maintien de la capacité à l'effort des patients obèses porteurs de BPCO. D'un autre côté, la dysfonction du tissu adipeux serait responsable de l'augmentation de l'inflammation systémique qui aggrave la BPCO et aggrave ou serait même à l'origine des comorbidités associées à la BPCO. Enfin, l'obésité exercerait un rôle protecteur contre la mortalité des BPCO sévères.

L'obésité, contrairement aux attentes, n'est pas nécessairement associée à des effets négatifs dans la BPCO. Les conséquences de la réduction du poids chez des patients porteurs de BPCO, ne sont pas identifiées. L'éventuelle existence d'un IMC optimal dans la BPCO n'est pas encore déterminée. Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de recommandations spécifiques relatives à cette association obésité - BPCO. L'impact de l'obésité sur la BPCO est complexe et nécessite des études additionnelles.

Références

- 1- Obesity : preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000 ; 894 : 1-253
- 2- Vosoris NT, O'Donnell DE. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2012 ; 19 : e18-e24
- 3- Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities : the PLATINO study. *Respir Med* 2008 ; 102 : 642-650
- 4- Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, et al. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006 ; 15 : 84-91
- 5- Salome Cm, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010 ; 108 : 206-211
- 6- Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996 ; 109 : 144-151
- 7- O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, et al. Effects of body mass index on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest* 2011 ; 140 : 461-468
- 8- Ora J, Laveneziana P, Ofir D, et al. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 964-971
- 9- Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al. Dyspnea on exertion in obese women : association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit care med* 2008 ; 178 : 116-123
- 10- Ora J, Laveneziana P, Wadell K, Preston M, Webb KA, and O'Donnell DE. Effect of obesity on respiratory mechanics during rest and exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2011 ; 111 : 10-19
- 11- Bautista J, Ehsan M, Normandin E, et al. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and non obese COPD patients. *Respir Med* 2011 ; 105 : 1189-1194
- 12- Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* 2010 ; 108 : 744-755
- 13- Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1220-1226.
- 14- Gan WQ, Man SF, Senthiselvan A, et al, Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation : a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004 ; 59 : 574-580
- 15- Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008 ; 5 : 35-41
- 16- Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD : a novel phenotype. *Plos One* 2012 ; 7 : e37483
- 17- Mancuso P. *Appl Physiol* 2010 ; 108 : 722-728
- 18- Franssen FME, O'Donnell DE, Grossens GH, Blaak EE, Schols AMWJ. Obesity and the lung : 5 obesity and COPD. *Thorax* 2008 ; 63 : 1110-1117
- 19- Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy : a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 24-32
- 20- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults : collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 ; 373 : 1083-1096
- 21- Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1856-1861.
- 22- Chailleux E, Laaban JP, Veale D. prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy : data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003 ; 123 : 1460-1466
- 23- Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007 ; 10 : 433-442
- 24- Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 591-597
- 25- Watson I, Vonk JM, Lofdahl CG, et al. predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender : results from the Euroscop study. *Respir Med* 2006 ; 100 : 746-753.