

LA BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

UNE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE

CORHAY JL (1), BONHOMME O (1), HEINEN V (1), MOERMANS C (2), LOUIS R (1)

RÉSUMÉ : La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie provoquée par une réponse inflammatoire chronique suite à l'inhalation de la fumée de cigarette ou d'aérocontaminants toxiques pour les voies aériennes. Cependant, nous savons aujourd'hui que la BPCO est une maladie induisant non seulement une inflammation au niveau du parenchyme pulmonaire et des bronches, mais aussi une inflammation systémique qui peut jouer un rôle dans de multiples comorbidités. Ainsi, le traitement de la BPCO ne doit pas seulement se focaliser sur le versant bronchique dans le but de soulager les symptômes, d'améliorer la fonction respiratoire et de réduire le taux d'exacerbation, mais doit aussi s'étendre aux effets systémiques de la maladie.

MOTS-CLÉS : BPCO - Comorbidité - Inflammation - Traitement

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

A CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE

SUMMARY : Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease caused by a chronic inflammatory response induced by the inhalation of cigarette smoke or toxic particles/gases in the airways. However, we actually know that COPD is a disease that does not only induce inflammation in lung parenchyma and bronchi, but also provokes systemic inflammation which plays a role in multiple comorbidities. Thereby, treatment of COPD should not only focus on the bronchi to relieve symptoms, improve respiratory function and reduce the rate of exacerbations, but must also be extended to the systemic effects of the disease.

KEYWORDS : COPD - Comorbidity - Inflammation - Treatment

INTRODUCTION

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est définie, selon le Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease 2021 (GOLD 2021), comme «une maladie fréquente, accessible à la prévention et au traitement, caractérisée par des symptômes respiratoires et un trouble ventilatoire obstructif persistants dû à des anomalies bronchiques et/ou alvéolaires causées par une exposition significative à des particules ou des gaz nocifs» (1). Ces «anomalies» des voies respiratoires sont directement provoquées par une réponse inflammatoire à des toxiques inhalés dont le plus fréquent est la fumée de cigarette (Figure 1).

Si la BPCO a été longtemps considérée comme une maladie exclusivement respiratoire, elle est aujourd'hui reconnue comme une pathologie inflammatoire broncho-pulmonaire et systémique, avec, consécutivement, des comorbidités extra-respiratoires (1). De plus, la BPCO est une maladie inflammatoire chronique évolutive. En fonction du stade de l'inflammation, les symptômes deviennent de plus en plus sévères et handicapants pour le patient.

Les traitements se sont tout d'abord focalisés sur l'amélioration de la fonction respiratoire, de la dyspnée et de la qualité de vie, puis sur la réduction du taux d'exacerbation et enfin, plus récemment, du risque de mortalité. Outre l'arrêt du tabagisme, l'éviction des toxiques respiratoires d'origine professionnelle ou environnementale, la prescription d'un traitement inhalé (broncho-dilatateurs et anti-inflammatoires) et la vaccination contre l'influenza, le pneumocoque et la COVID-19, le traitement de fond de la BPCO doit aussi s'attaquer aux effets systémiques de la maladie.

Le présent article décrit succinctement l'inflammation locale et systémique de la BPCO, ainsi que ses conséquences et leurs prises en charge.

INFLAMMATION LOCALE

L'inflammation broncho-pulmonaire est une réponse normale à la fumée de cigarette, aux gaz et particules nocifs. Elle est cependant anormalement amplifiée dans la BPCO. Au niveau bronchique, l'inflammation chronique va induire une obstruction progressive et irréversible suite à des changements cellulaires et structuraux (remodelage avec fibrose). L'atteinte parenchymateuse (alvéoles, vaisseaux, tissu conjonctif...) conduit à l'emphysème (2).

Cette inflammation et les changements structuraux augmentent en fonction de la sévérité de la maladie (Figure 2) et persistent après l'arrêt du tabac (3, 4).

1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

2) Laboratoire de Pneumologie au GIGA, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Étiologies, pathobiologie et physiopathologie de la BPCO conduisant à une limitation des débits aériens et aux manifestations cliniques (adapté de la référence 1)

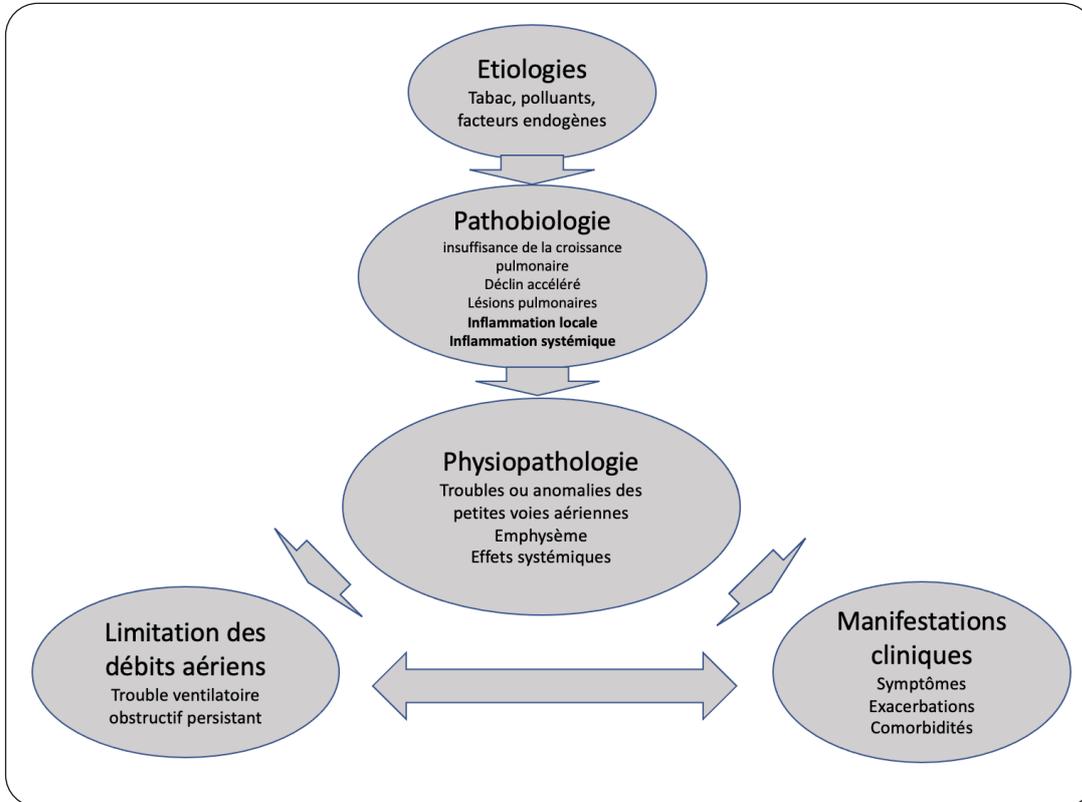
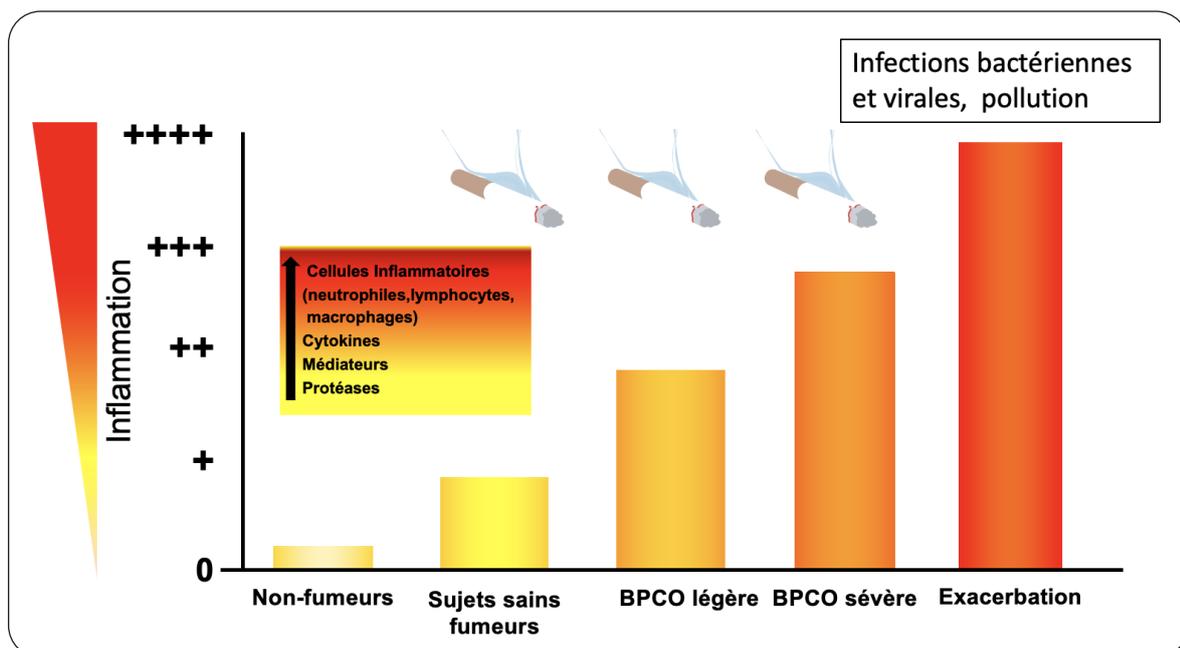


Figure 2. Amplification de l'inflammation dans la BPCO (adapté de la référence 3)



DESCRIPTION

Le mécanisme responsable de cette inflammation amplifiée conduisant à la BPCO n'est pas bien connu, et seulement 15 à 20 % des fumeurs développeront une BPCO. Cette dernière devrait en effet être considérée comme la conséquence clinique d'une série d'interactions complexes entre, d'une part, l'effet des facteurs environnementaux et, d'autre part, l'existence d'une prédisposition génétique qui, à l'exception du déficit en alpha-1 antitrypsine, est encore mal connue (5).

Sans entrer dans les détails (3), suite à l'inhalation des toxiques, on constate l'apparition d'un stress oxydatif avec la production de radicaux libres, l'activation de cellules épithéliales et de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles et lymphocytes), un excès de production de protéases dans les poumons susceptibles d'amplifier l'inflammation pulmonaire. Celle-ci résulte de la libération de nombreux médiateurs capables d'activer et de recruter des cellules inflammatoires, surtout des neutrophiles (6, 7), mais aussi des macrophages (CD68+), des lymphocytes T, principalement de type CD8 cytotoxique, ainsi que d'autres sous-types de lymphocytes (Tc1, Th1, Th2, Th17, ILC2, ILC3, NK) et chez certains patients des éosinophiles. Ces cellules inflammatoires entraînent à leur tour la production de médiateurs inflammatoires chimiotactiques (ex : IL-8, LTB4), pro-inflammatoires (ex : IL6, TNF α), ou induisent des changements structuraux conduisant à l'obstruction bronchique (ex : TGF- β). Ces derniers vont aussi interagir avec des cellules résidentes telles que les fibroblastes et les cellules épithéliales.

Il peut aussi apparaître un déséquilibre en faveur de l'activité protéolytique des protéases (élastase neutrophilique, métalloprotéases de la matrice dont l'élastase macrophagique [MMP-12] et la gélatinase [MMP-9], ainsi que les cathepsines) libérées par les neutrophiles/macrophages par rapport aux anti-protéases (par exemple : l'alpha-1-antitrypsine). Ce déséquilibre entraîne la destruction de l'élastine et de la matrice des parois alvéolaires, ce qui conduit à l'emphysème. L'élastase produite par les neutrophiles va stimuler l'hyperplasie des glandes muqueuses des bronches et la production de mucus.

L'inflammation s'amplifie encore en cas d'exacerbation ou de colonisation bactérienne des bronches, complications fréquemment observées dans la BPCO (3).

CONSÉQUENCES

L'inflammation et le remodelage des bronches périphériques vont conduire à une obstruction bronchique progressive entraînant une chute du volume expiré en une seconde (VEMS) et du rapport VEMS sur capacité vitale forcée (VEMS/CVF ou rapport de Tiffeneau) (4). La mesure de ce dernier par spirométrie après bronchodilatation est indispensable au diagnostic de BPCO (confirmé si Tiffeneau < 70 %) (1). La sévérité de l'obstruction bronchique est appréciée par la mesure du VEMS post-dilatation après inhalation d'un bêta-2 mimétique en utilisant l'échelle du GOLD (classée de 1 à 4) (1).

Par ailleurs, la destruction du parenchyme pulmonaire conduit à l'emphysème, avec une perte d'élasticité pulmonaire, une perte de parois alvéolaires et une diminution des forces de tractions radiales au niveau bronchique facilitant leur collapsus en expiration. Il s'ensuit une hyperinflation avec piégeage aérien, une obstruction bronchique et une diminution de la diffusion des gaz.

Ces altérations fonctionnelles vont entraîner l'apparition de symptômes : dyspnée d'aggravation progressive, toux et expectorations surtout en cas de bronchite chronique associée, «wheezing» (respiration sifflante) et, dans les formes les plus sévères, une insuffisance respiratoire avec hypoxémie et une hypertension artérielle pulmonaire.

PRISE EN CHARGE

La réduction des facteurs de risque (cessation tabagique, traitement du reflux gastro-oesophagien, changement de poste de travail, ...) est essentielle. Il en est de même pour la réduction des exacerbations qui amplifient l'inflammation locale et systémique. À cette occasion, le **Tableau I** reprend la liste des traitements disponibles pouvant potentiellement réduire le taux d'exacerbations (8).

Si la BPCO est traditionnellement considérée comme une maladie inflammatoire principalement à neutrophiles, un nombre accru d'éosinophiles a été détecté dans les voies respiratoires des patients atteints de BPCO (9). L'inflammation bronchique à éosinophiles pourrait aussi être considérée comme une caractéristique «traitable» car une augmentation du nombre d'éosinophiles dans le sang en phase stable est liée à un risque accru d'exacerbations et à une diminution majorée de la fonction pulmonaire (3, 10). Cette inflammation peut être aisément identifiée par le taux d'éosinophiles sanguins en raison d'une bonne corrélation avec le taux

Tableau I. Stratégie de prévention des exacerbations de BPCO

Efficacité prouvée	Efficacité discutée
Arrêt du Tabac Vaccin contre l'influenza et le pneumocoque Bronchodilatateurs : LABA, LAMA et LABA/LAMA Inhalateurs contenant des corticostéroïdes : LABA/ICS et LABA/LAMA/ICS Revalidation pulmonaire Activité physique Chirurgie de réduction de l'emphysème chez des patients bien sélectionnés Antibiotrophylaxie à base de macrolides (azythromycine) Inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (roflumilast)	Théophyllines Immunomodulateurs Mucolytiques Antioxydants Vitamine D

LABA: β 2-agoniste à longue durée d'action. ICS corticostéroïdes inhalés. LAMA: Agoniste muscarinique à longue durée d'action.

Tableau II. Facteurs à considérer avant toute initiation du traitement par corticostéroïdes topiques (ICS) dans la BPCO en association avec 1 ou 2 bronchodilatateurs à longue durée d'action (adapté de la référence 1)

Forte recommandation pour l'utilisation des ICS	Considérer l'utilisation des ICS	Contre l'utilisation des ICS
1 exacerbation sévère* dans les 12 mois qui précèdent	1 exacerbation modérée** de BPCO dans les 12 mois qui précèdent	Pneumonies à répétitions
≥ 2 exacerbations modérées dans les 12 mois qui précèdent	Taux sanguins d'éosinophiles : 100-300 cellules/ μ L	Taux sanguins d'éosinophiles < 100 cellules / μ L
Taux d'éosinophiles sanguins > 300 cellules/ μ L		Antécédent de mycobactériose
Antécédent d'asthme ou chevauchement asthme-BPCO		

*Exacerbation sévère : le patient requiert une hospitalisation ou une admission aux urgences. ** Exacerbation modérée : patient traité par des bronchodilatateurs à courte durée d'action plus des antibiotiques et/ou des corticostéroïdes oraux. ICS : corticostéroïdes inhalés.

d'éosinophiles dans le sputum (9). Ainsi, les corticostéroïdes inhalés (ICS) en association avec des LABA (β 2-agoniste à longue durée d'action) ou des LABA/LAMA (agoniste muscarinique à longue durée d'action) se sont révélés encore plus efficaces dans la réduction du taux d'exacerbations modérées à sévères en cas d'un taux d'éosinophiles sanguins \geq à 150 cellules/ μ L ou \geq à 2 % (1, 11-13). À cette occasion, le GOLD 2021 nous donne quelques recommandations sur l'utilisation des ICS dans la BPCO (Tableau II). Ainsi, par exemple, le GOLD recommande les ICS pour les patients avec un taux d'éosinophiles > 100 cellules/ μ L s'ils présentent des exacerbations malgré l'utilisation de bronchodilatateurs à longue durée d'action (1).

Les macrolides, dont l'azithromycine, sont connus depuis plusieurs années, en plus de leur activité antimicrobienne, pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices (14), et sont donc proposés, à petites doses en continu, par le GOLD dans l'espoir de réduire le taux d'exacerbations (1).

Le mépolizumab (Nucala[®], anticorps monoclonal contre l'IL5), à la dose de 100 mg en sous-cutané toutes les 4 semaines durant 1 an, a donné des résultats modestes dans la réduction du taux d'exacerbations par rapport au placebo, chez des patients BPCO présentant des exacerbations sous trithérapie et avec un taux sanguin d'éosinophiles > 150/ μ L au screening ou \geq 300/ μ L dans les 12 mois qui précèdent. Une méta-analyse des études METREX et METREA s'est révélée positive et suggère que les patients ayant \geq 300 éosinophiles/ μ L en bénéficient le plus (15). Quant au benralizumab (Fasenra[®], anticorps monoclonal contre le récepteur de IL-5), administré à 30 ou 100 mg en sous-cutané toutes les 8 semaines durant 1 an, chez des patients BPCO sous bi- ou trithérapie et ayant un taux d'éosinophiles \geq 220 / μ L, il ne s'est pas révélé supérieur au placebo dans la réduction du taux d'exacerbations. Cependant, une analyse *post hoc* pour le benralizumab reprenant les données des études GALATHEA et TERRANOVA a permis de mettre en évidence

des facteurs prédictifs de bonne réponse à ce traitement dans la réduction du taux d'exacerbations : dose de 100 mg, éosinophiles ≥ 220 éosinophiles/ μl sous trithérapie et patients qui avaient eu trois exacerbations dans les 12 mois qui précèdent et présentaient un trouble ventilatoire obstructif sévère) (16).

Une autre molécule ayant des propriétés anti-inflammatoires est l'inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (PDE-4) ou roflumilast. L'enzyme PDE-4 est, en effet, exprimée dans les cellules inflammatoires impliquées dans la BPCO (17). Le roflumilast, par voie orale à 500 μg par jour, améliore la fonction respiratoire et réduit le taux d'exacerbations chez les patients avec un VEMS $< 50\%$ et souffrant de bronchite chronique (1). Cependant, son utilisation est limitée par ses effets secondaires (céphalées, nausées, diarrhée et perte de poids) et il n'est pas disponible en Belgique.

Enfin, des études sont en cours ou ont été réalisées sur une multitude de molécules dans le but d'inhiber certaines voies immunitaires impliquées dans l'inflammation de la BPCO (18). Cependant, contrairement à l'asthme, aucune molécule ne s'est révélée suffisamment efficace et à ce jour n'est disponible sur le marché (19).

INFLAMMATION SYSTÉMIQUE

Il est clairement établi aujourd'hui que la BPCO est une maladie induisant non seulement une inflammation au niveau des voies aériennes, mais aussi une inflammation systémique qui peut jouer un rôle dans les multiples comorbidités (3).

Ainsi, les patients BPCO ne présentent pas seulement des plaintes respiratoires, mais aussi des manifestations extra-pulmonaires (perte pondérale, maladies cardiovasculaires, myopathie, anémie, ostéoporose, diabète de type 2, dépression...). Ces dernières contribuent largement à la perte de qualité de vie, au handicap et à la mortalité des patients BPCO. La prise en compte de ces effets systémiques de la BPCO par une approche holistique du patient est donc essentielle.

DESCRIPTION

Il existe, dans la BPCO en phase clinique stable, un état inflammatoire à bas bruit, et qui est, bien évidemment, majoré durant les exacerbations (2). Ainsi, une fois de plus, et sans rentrer dans les détails, il a été objectivé une augmentation et une activation des polynucléaires neu-

trophiles sanguins, une élévation des protéines de phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP) et du fibrinogène, une augmentation des concentrations sanguines de TNF- α , de récepteurs solubles du TNF- α , d'IL-8 et d'IL-6 (2, 5). L'origine de l'inflammation systémique dans la BPCO est multifactorielle : la fumée de tabac, le débordement de l'inflammation locale dans le compartiment systémique et l'hypoxémie (2).

CONSÉQUENCES

Si le nombre de comorbidités augmente avec l'âge, celles-ci sont particulièrement fréquentes dans la BPCO (20). Ainsi, la présence d'une BPCO augmente la probabilité d'avoir une maladie cardiovasculaire d'un facteur de 2,7 (intervalle de confiance 95 %: 2,3-3,2) par rapport aux personnes d'âge comparable issues de la population générale et à tabagisme égal (21). L'inflammation systémique est impliquée, en tout ou seulement en partie, dans la pathogénie des comorbidités suivantes : perte pondérale (22), dysfonction des muscles squelettiques (22), pathologies cardiovasculaires (23), diabète de type 2 (24), anémie (25), ostéoporose (26), cancer pulmonaire (27-29) et même dépression (30). Ainsi, dans deux grandes cohortes prospectives et après ajustement en fonction du VEMS, de l'âge, du sexe et des comorbidités, les analyses ont montré une corrélation significative entre le taux d'IL-6 circulant et les symptômes dépressifs (30). Ceci suggère donc que l'inflammation systémique pourrait être un des médiateurs de la dépression dans la BPCO.

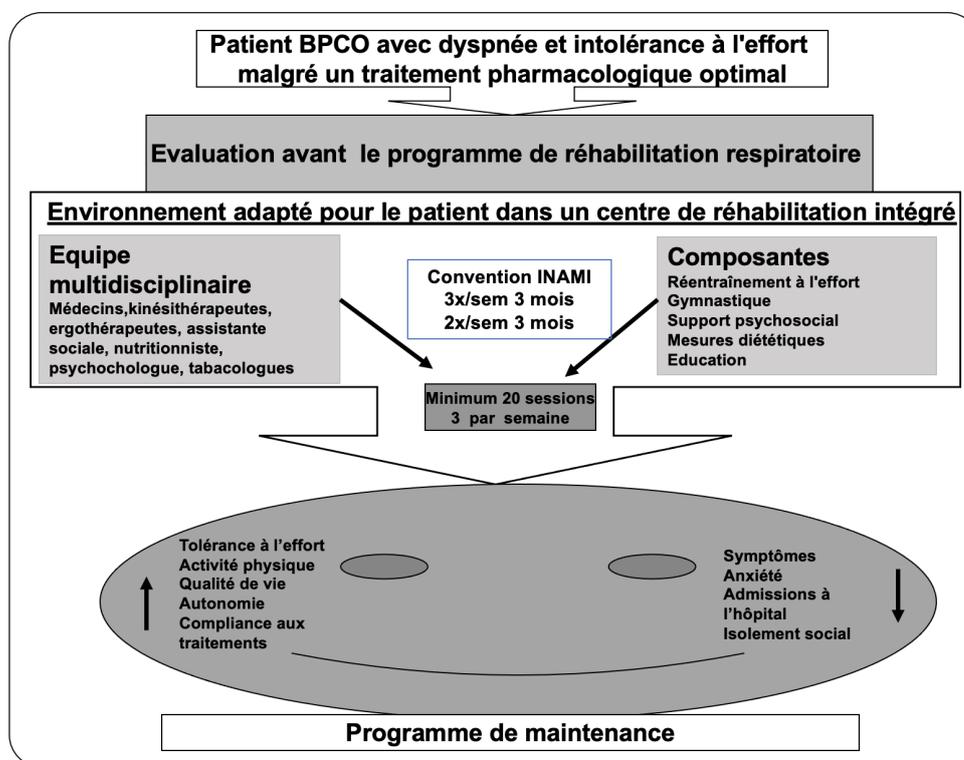
Enfin, les comorbidités ont un impact important sur la mortalité globale dans la BPCO et sont la cause majeure de décès (27, 31).

PRISE EN CHARGE

Cette atteinte systémique confirme qu'il est essentiel, en cas de BPCO, de rechercher les atteintes extra-pulmonaires et les comorbidités en vue de les traiter par une prise en charge globale du patient, ceci dans l'espoir de limiter les symptômes, d'améliorer la qualité de vie et de réduire le risque de mortalité des patients.

Ainsi, la réhabilitation respiratoire multidisciplinaire atteint déjà une partie de ses objectifs : réduction de la dysfonction des muscles squelettiques et amélioration de la tolérance à l'effort, réduction des symptômes dépressifs et des exacerbations, augmentation du poids corporel et de la masse maigre chez des patients BPCO dénutris et, enfin, amélioration de la qualité de vie (32). La **Figure 3** reprend les étapes, l'équipe multidisciplinaire impliquée, les compo-

Figure 3. Étapes, équipe multidisciplinaire, composantes et résultats de la réhabilitation respiratoire dans la BPCO (adapté de la référence 32)



santes et les résultats de la réhabilitation respiratoire dans la BPCO (32). Si la prise en charge des facteurs de risque est essentielle, il en est de même pour le traitement pharmacologique des affections cardiovasculaires, sachant que ce dernier a un impact favorable sur la mortalité et, parfois même, sur les exacerbations de BPCO (33). Le support nutritionnel en cas de perte pondérale doit être envisagé d'autant plus qu'un indice de masse corporelle $< 21 \text{ kg/m}^2$ augmente le risque de mortalité (34). En cas de diabète de type 2 et d'ostéoporose, les traitements appropriés doivent être instaurés. À cette occasion, dans une vaste cohorte de patients BPCO, le traitement du diabète avec des médicaments ayant des propriétés anti-inflammatoires, en ce compris la metformine, était associé à une prévalence plus faible de l'ostéoporose, surtout chez les patients BPCO de classe D (très symptomatiques et présentant des exacerbations récurrentes) (35). Ces résultats suggèrent un effet protecteur du médicament antidiabétique, peut-être en raison de l'atténuation de l'inflammation systémique.

Enfin, à mesure que des traitements anti-inflammatoires efficaces seront disponibles dans la BPCO, il sera important non seulement d'évaluer l'effet sur les poumons, mais aussi sur

les comorbidités associées. Ainsi, par exemple, les corticostéroïdes inhalés dans la BPCO sont associés à une diminution de la mortalité cardiovasculaire (11, 12).

CONCLUSIONS

La BPCO est une maladie évolutive provoquée par une réponse inflammatoire chronique suite à l'inhalation de la fumée de cigarette ou de toxiques pour les voies aériennes. Nous savons aujourd'hui que la BPCO est une maladie induisant non seulement une inflammation au niveau des voies aériennes, mais aussi une inflammation systémique qui peut jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation de multiples comorbidités. Aussi, le traitement de la BPCO ne doit pas seulement se limiter au versant bronchique dans le but de soulager les symptômes, d'améliorer la fonction respiratoire et de réduire le taux d'exacerbations, mais aussi s'étendre aux effets systémiques de la maladie. Il est essentiel, en cas de BPCO, de rechercher les atteintes extra-pulmonaires et les comorbidités en vue de les traiter par une prise en charge globale du patient, ceci dans l'espoir de limiter ses symptômes, d'améliorer sa qualité de vie et

même de réduire le risque de mortalité prématurée.

Les nouvelles thérapies inhibant certaines voies immunitaires impliquées dans l'inflammation de la BPCO se sont révélées insuffisamment efficaces, voire inefficaces et, à ce jour, ne sont pas disponibles sur le marché. Le développement de nouvelles molécules est nécessaire, et une utilisation plus précoce ciblant le processus inflammatoire, avant que des changements structurels et irréversibles n'apparaissent, pourrait donner de meilleurs résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- Global initiative for Obstructive Lung Disease: mise à jour en 2021; disponible sur www.goldcopd.org.
- Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;**2**:26-33.
- Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**138**:16-27.
- Hogg J.C, 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.
- Corhay JL, Frusch N, Louis R. Interrelations génétique-environnement: «La broncho-pneumopathie chronique obstructive». *Rev Med Liege* 2012;**67**:292-7.
- Moermans C, Heinen V, Nguyen M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokine* 2011;**56**:298-304.
- Corhay J-L, Hemmelaers L, Henket M, et al. Granulocyte chemotactic activity in exhaled breath condensate of healthy subjects and COPD. *Chest* 2007;**131**:1672-77.
- Debrus C, Bonhomme O, Corhay JL. Réduction des exacerbations dans la BPCO: défi en 2017. *Rev Med Liege* 2017;**72**:74-80.
- Sleich F, Corhay J-L J-L, Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2016;**47**:1562-4.
- Cardoso J, Ferreira AJ, Guimarães M, et al. Treatable traits in COPD-A proposed approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;**16**:3167-82.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;**378**:1671-80.
- Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;**383**:35-48.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:1076-84.
- Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, et al. Macrolides : from *in vitro* anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;**68**:479-503.
- Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: analysis of METREX and METREO. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;**16**:1755-70.
- Criner GJ, Celli BR, Singh D, et al. Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease : analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:158-70.
- Wedzicha JA, Calverley PMA, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;**11**:81-90.
- Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013;**12**:543-59.
- van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of drug development guidance to treat chronic obstructive pulmonary disease: US and EU perspectives. *Clin Pharmacol Ther* 2019;**106**:1222-35.
- Negewo NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* 2015;**53**:249-58.
- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;**4**:337-49.
- Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;**121**:127S-30S.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis* 2020;**12**:2791-802.
- Gläser S, Krüger S, Merkel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015;**89**:253-64.
- Pirotte M, Guiot J, Beguin Y, Louis R. L'anémie dans la bronchopneumopathie chronique sévère: une comorbidité plus fréquente qu'on ne le croit. *Rev Med Liege* 2016;**71**:488-94.
- Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;**121**:609-20.
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;**28**:1245-57.
- Cavaliès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013;**22**:454-75.
- King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med* 2015;**4**:68.
- Strollo H. C. Nouriaie SM, Hoth KF, et al. Association of systemic inflammation with depressive symptoms in individuals with COPD. *Int J of Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;**16**:2515-22.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;**62**:411-5.
- Corhay JL, Nguyen Dang D, Van Cauwenberge H, Louis R. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;**9**:27-39.
- Short P.M, Lipworth S.I, Elder D.H, et al. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d2549.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1005-12.
- Kahnert K, Jörres RA, Lucke T, et al. Lower prevalence of osteoporosis in patients with COPD taking anti-inflammatory compounds for the treatment of diabetes: results from COSY-CONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;**16**:3189-99.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J-L. Corhay, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : jcorhay@chuliege.be