

MIRIAM LACASSE

**DYSFONCTION CARDIAQUE AUTONOME
DANS LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE**

**Récupération de la fréquence cardiaque après un exercice:
facteur prédictif de mortalité
dans la maladie pulmonaire obstructive chronique**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale
pour l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

AVRIL 2005

Résumé

Introduction. Un retard de *récupération de la fréquence cardiaque* (RFC = fréquence cardiaque (FC) à l'effort maximal - FC 1 minute plus tard) reflète une dysfonction cardiaque autonome, associée à un mauvais pronostic.

Objectifs. Comparer la RFC de patients avec maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) à celle de témoins; comparer la survie de patients MPOC selon leur RFC; vérifier l'influence d'une modification de RFC par réadaptation respiratoire sur la survie.

Méthodes et résultats. La RFC de 147 patients MPOC et de 25 témoins étaient comparées (11±9 vs 19±9 battements, $p < 0,0001$). Dans la MPOC, une RFC anormale (≤ 14 battements) était associée à un risque de mortalité de 5,12; IC 95% [1,54-17,00]. Après réadaptation (n=77), la persistance d'une RFC anormale augmentait le risque de mortalité (8,12; IC 95% [2,12-31,02]).

Conclusions. La RFC est diminuée dans la MPOC et, lorsque anormale, présage une survie diminuée. Sa persistance après réadaptation s'associe à un mauvais pronostic.

Abstract

Background. A delayed *heart rate recovery* (HRR = peak exercise heart rate (HR) – HR at 1-minute recovery) reflects cardiac autonomic dysfunction, which is associated with a poor prognosis.

Purpose. To compare HRR between patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and controls; to compare survival in patients with COPD according to HRR; to evaluate survival influence of HRR modification following pulmonary rehabilitation.

Methods and results. HRR was compared between 147 COPD patients and 25 controls (11±9 vs 19±9 beats, $p < 0.0001$). In patients with COPD, abnormal HRR (≤ 14 beats) was associated with a 5.12 mortality hazard ratio (CI 95% [1.54-17.00]). After pulmonary rehabilitation (n=77), persistent abnormal HRR represented a higher mortality risk (8.12; CI 95% [2.12-31.02]).

Conclusions. HRR is decreased in COPD and, when abnormal, is linked with decreased survival. Persistent abnormal HRR after rehabilitation is associated with a poor prognosis.

Avant-propos

«*Sky is the limit...*» Voilà ce que le Dr Pierre LeBlanc m'avait lancé pour me présenter l'univers de la recherche clinique en m'acceptant comme stagiaire à l'été suivant ma première année de médecine. Je ne réalisais pas, à ce moment, que son adage se concrétiserait peu à peu. Je tiens à remercier ce pneumologue, premier directeur de mes travaux, qui m'a guidée dans mes premiers pas en recherche. Tout en m'offrant encadrement et disponibilité, il a su me laisser très autonome, ce que j'ai beaucoup apprécié.

Mes stages de recherche m'ont dirigée vers le programme de maîtrise en médecine expérimentale, que j'ai poursuivi conjointement avec le programme de doctorat en médecine (MD-MSc). Je remercie également mon directeur de recherche, le Dr François Maltais, pneumologue, pour sa disponibilité, sa compréhension et ses encouragements face à ma future carrière de «clinicienne chercheuse». Merci aussi à mon co-directeur, le Dr Paul Poirier, cardiologue, qui m'a éclairée dans certains aspects de mon projet tout en me prodiguant un enseignement axé sur les réalités de la recherche clinique.

Je désire aussi remercier la *Fondation pour la recherche en santé de la Rx&D*, les *Instituts de recherche en santé du Canada* et le *Fonds de recherche en santé du Québec*, organismes subventionnaires qui m'ont soutenue dans ce projet.

Merci aussi aux statisticiens Gaétan Daigle et Serge Simard, qui m'ont initiée aux statistiques et qui ont effectué plusieurs analyses pour ce projet. Je remercie aussi les infirmières Marthe Bélanger, Marie-Josée Breton et Brigitte Jean, le Dr Yves Lacasse ainsi que les étudiants du Centre de recherche de l'Hôpital Laval, particulièrement Mariève Doucet, Louis Laviolette, Karine Marquis et Didier Saey pour leur enseignement et leur collaboration.

Je remercie enfin ma mère, Céline Poulin, et mon père, Raymond Lacasse. Depuis mon enfance, ils m'ont enseigné la persévérance et la précision, essentielles au développement d'un projet de recherche et à sa réalisation. Ils m'ont aussi *intéressée* à la santé et aux sciences, ce qui est d'une grande importance; car pour réaliser un projet, il faut plus que des compétences... Grâce à mon intérêt pour la santé et la recherche, travailler à ce projet n'était pas qu'un simple devoir: c'est devenu ce mémoire!

À mes parents

*C'est dans la tête que les choses s'élaborent
mais c'est dans le cœur qu'elles poussent.*

J. Joubert, Pensées, Maximes et Essais

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iii
Avant-propos.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des abréviations	ix
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des annexes	xii
Introduction	13
Chapitre 1 – Aperçu de la maladie pulmonaire obstructive chronique	15
Résumé.....	15
Définitions	16
Classification	16
Épidémiologie.....	17
Étiologies et facteurs de risque	18
Pathogenèse et pathologie	19
Physiopathologie.....	20
Évaluation clinique	21
Investigation	24
Diagnostic différentiel.....	25
Traitement	26
Pronostic	30
Chapitre 2 – Dysfonction cardiaque autonome dans la maladie pulmonaire obstructive chronique	32
Résumé.....	32
Abstract.....	33
Introduction	34
Clinical implications of cardiac autonomic dysfunction	35
Assessment of cardiac autonomic function.....	36
Cardiac autonomic dysfunction in COPD.....	40
Proposed pathophysiological mechanisms	42
Conclusion	44
Chapitre 3 – Récupération de la fréquence cardiaque après un exercice et mortalité dans la maladie pulmonaire obstructive chronique	45
Résumé.....	45
Abstract.....	47
Introduction	48

Methods	49
Results	51
Discussion.....	54
Acknowledgements	58
References.....	59
Figure Legends	62
Table 1 – Characteristics of COPD patients and healthy subjects.....	63
Table 2 – COPD pharmacological regimen and medication that could influence heart rate	64
Table 3 – Characteristics of alive vs dead COPD patients	65
Table 4 – Comparison between COPD patients with normal and abnormal heart rate recovery	66
Table 5 – Predictors of mortality: univariate analysis.....	67
Table 6 – Multivariate analysis based on Cox-regression model: abnormal heart rate recovery adjusted for confounding factors	68
Table 7 – Characteristics of COPD patients according to use of digoxin, verapamil or diltiazem.....	69
Figure 1 – Survival curves of COPD patients with normal and abnormal heart rate recovery	70
Figure 2 – Survival curves of COPD patients according to heart rate recovery and forced expiratory volume in one second	71
Chapitre 4 – Récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire dans la maladie pulmonaire obstructive chronique: indice pronostic supplémentaire?	72
Résumé.....	72
Introduction	73
Méthodes	74
Résultats	75
Discussion.....	79
Conclusion.....	83
Bibliographie	85
Table 1 – Assessment of cardiac autonomic function	93
Table 2 – Evidences of cardiac autonomic dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease.....	94
Table 3 – Results from Stewart et al. study.....	97
Tableau 4 – Caractéristiques des patients avant réadaptation respiratoire.....	98
Tableau 5 – Paramètres à l'exercice.....	99
Tableau 6 – Mortalité selon la récupération de la fréquence cardiaque avant et après réadaptation respiratoire.....	100
Figure 1 – Schéma de la maladie pulmonaire obstructive chronique.....	101

Figure 2 – Traitement recommandé de la maladie pulmonaire obstructive chronique	102
Figure 3 – Variation de la récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire en fonction de la récupération avant réadaptation	103
Figure 4 – Répartition des patients selon la variation de récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire	104
Figure 5 – Récupération de la fréquence cardiaque avant et après réadaptation respiratoire	105
Annexe 1 – Tests de fonction respiratoire.....	106
Annexe 2 – Gradation de la dyspnée selon le Conseil de recherche médicale	108

Liste des abréviations

bpm	battements par minute
BRS	baroreflex sensitivity
CVF (FVC)	capacité vitale forcée (forced vital capacity)*
LTOT	long-term oxygen therapy
mmHg	millimètres de mercure
MPOC (COPD)	maladie pulmonaire obstructive chronique (chronic obstructive pulmonary disease)*
PaCO ₂	pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO ₂	pression artérielle en oxygène
RFC (HRR)	récupération de la fréquence cardiaque (heart rate recovery)
SaO ₂	saturation artérielle en oxygène
$\dot{V}CO_2$	production de dioxyde de carbone (carbon dioxide excretion)
\dot{V}_E	ventilation (ventilation)
VEMS (FEV ₁)	volume expiratoire maximal en une seconde (forced expiratory volume in one second)*
$\dot{V}O_2$	consommation en oxygène (oxygen uptake)

* Voir Annexe 1 pour les tests de fonction respiratoire.

Liste des tableaux

Table 1 – Assessment of cardiac autonomic function	93
Table 2 – Evidences of cardiac autonomic dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease	94
Table 3 – Results from Stewart et al. study	97
Tableau 4 – Caractéristiques des patients avant réadaptation respiratoire.....	98
Tableau 5 – Paramètres à l'exercice.....	99
Tableau 6 – Mortalité selon la récupération de la fréquence cardiaque avant et après réadaptation respiratoire	100

Liste des figures

Figure 1 – Schéma de la maladie pulmonaire obstructive chronique.....	101
Figure 2 – Traitement recommandé de la maladie pulmonaire obstructive chronique	102
Figure 3 – Variation de la récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire en fonction de la récupération avant réadaptation.....	103
Figure 4 – Répartition des patients selon la variation de récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire.....	104
Figure 5 – Récupération de la fréquence cardiaque avant et après réadaptation respiratoire	105

Liste des annexes

Annexe 1 – Tests de fonction respiratoire.....	106
Annexe 2 – Gradation de la dyspnée selon le Conseil de recherche médicale	108

Introduction

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une maladie causée principalement par le tabagisme et qui affecte en premier lieu le système respiratoire. Plusieurs paramètres sont utilisés pour évaluer la sévérité de la MPOC. Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) est le principal marqueur pronostique utilisé. Cependant, il existe une grande variabilité de survie pour un VEMS donné.

La MPOC a aussi des conséquences systémiques. Par exemple, la dysfonction musculaire périphérique a fait l'objet de nombreuses études et est maintenant bien documentée chez les patients MPOC. Récemment, une dysfonction cardiaque autonome – c'est-à-dire un déséquilibre des systèmes nerveux sympathique et/ou parasympathique – a aussi été objectivée dans cette maladie, mais les connaissances sur ce sujet sont encore limitées.

En 1999, une étude de Cole et al. (NEJM 1999; 341:1351-7) présentait un nouveau facteur prédictif de mortalité chez des patients référés pour épreuve d'effort (avec ou sans maladie coronarienne): la récupération de la fréquence cardiaque (RFC) une minute après un exercice maximal, reflétant l'activité cardiaque parasympathique.

Avant de débiter ce projet, la RFC n'avait jamais été étudiée dans la MPOC, la dysfonction cardiaque autonome étant encore peu connue dans cette maladie.

Cet ouvrage débute par un aperçu de la MPOC. Après avoir défini la maladie et exposé sa classification, quelques mots sur l'épidémiologie permettent de prendre conscience de l'importance de la MPOC. Les étiologies et facteurs de risque sont ensuite discutés et un sommaire des altérations pathologiques et de la physiopathologie est présenté. L'évaluation clinique, l'investigation, le diagnostic différentiel et le traitement résument les

lignes directrices actuelles. Enfin, une discussion sur le pronostic de la maladie permet de comprendre les bases du présent projet de maîtrise.

Le Chapitre 2 de ce mémoire constitue une revue de la littérature sur la dysfonction cardiaque autonome, une des conséquences systémiques de la MPOC. Il est présenté en anglais dans un but de publication éventuelle. Après avoir présenté les implications cliniques de la dysfonction cardiaque autonome, les différents modes d'évaluation de la fonction cardiaque autonome sont décrits. Des études ayant constaté cette dysfonction sont ensuite revues, et le chapitre conclut sur les hypothèses concernant la physiopathologie de cette anomalie.

Le projet de recherche faisant l'objet de cette maîtrise est présenté sous forme d'article au Chapitre 3. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective où la RFC de patients MPOC est d'abord comparée à celle de sujets en santé. Ensuite, la survie des patients MPOC présentant une RFC anormale est comparée à celle des patients présentant une RFC normale. Il est important de noter que les tableaux, figures et références de ce chapitre se retrouvent à la fin de l'article et non du mémoire.

Enfin, un traitement potentiel de la dysfonction cardiaque autonome est exploré au Chapitre 4. En effet, un programme d'entraînement réalisé dans le cadre de la réadaptation respiratoire pourrait théoriquement améliorer la fonction nerveuse autonome cardiaque. La RFC avant et après réadaptation respiratoire a donc été comparée chez des patients MPOC, et la survie associée à la modification de ce paramètre a aussi été étudiée.

La RFC est un paramètre facile à mesurer lors d'une épreuve d'effort. Une RFC retardée, témoin d'un défaut de réactivation vagale en post-effort, serait une évidence supplémentaire de l'existence d'une dysfonction cardiaque autonome dans la MPOC. De plus, s'il s'avérait être un marqueur pronostique dans la MPOC, ce paramètre représenterait un outil simple d'évaluation du pronostic de survie des patients atteints de cette maladie et il pourrait orienter la recherche de traitements pour améliorer la fonction cardiaque autonome chez ces patients.

Chapitre 1 – Aperçu de la maladie pulmonaire obstructive chronique

Résumé

Ce chapitre dresse un tableau global de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). La définition de la maladie et sa classification permettent de bien comprendre le sujet de ce mémoire. L'épidémiologie de la MPOC est ensuite brièvement présentée afin de bien saisir l'importance de ce problème de santé. Les étiologies et facteurs de risque ciblent les origines de la maladie, et la pathogenèse, la pathologie et la physiopathologie expliquent les mécanismes sous-tendant cette affection. La démarche clinique à suivre et l'investigation à réaliser lors de l'évaluation d'un patient MPOC sont ensuite présentées, suivies du diagnostic différentiel à considérer. Les différentes composantes du traitement de la MPOC sont discutées, et le chapitre se termine avec une discussion sur le pronostic des patients, sujet faisant l'objet du présent mémoire.

Définitions

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une maladie respiratoire principalement causée par le tabagisme. Elle est caractérisée par une obstruction bronchique progressive et partiellement réversible. Cette maladie se caractérise aussi par des manifestations systémiques et des exacerbations augmentant en fréquence et en sévérité lors de la progression de la maladie¹.

La MPOC regroupe principalement la bronchite chronique et l'emphysème (Figure 1). La bronchite chronique se définit de manière clinique par la présence de toux et d'expectorations survenant la plupart des jours de la semaine pour au moins trois mois de l'année et sur deux années consécutives chez un patient pour qui les autres causes de toux chronique ont été exclues². L'emphysème se définit en termes de pathologie anatomique en tant qu'un élargissement anormal permanent des espaces aériens distaux aux bronchioles terminales, accompagné par la destruction de leurs parois et sans évidence de fibrose³. Ces deux pathologies coexistent fréquemment⁴.

Un patient MPOC peut aussi souffrir d'asthme. Il ne faut toutefois pas confondre ces deux pathologies: contrairement à la MPOC, l'asthme se caractérise par une hyperréactivité de l'arbre trachéobronchique secondaire à de multiples stimuli et l'obstruction bronchique qui en résulte est *réversible* spontanément ou à la suite d'un traitement bronchodilatateur⁵.

Classification

La classification de la MPOC¹ est basée sur la fonction respiratoire et sur les symptômes et comporte quatre stades: à risque, léger, modéré et sévère.

L'existence de symptômes de MPOC (toux, expectorations) en présence d'une spirométrie normale après bronchodilatateur ($VEMS^*/CVF^\dagger \geq 0,70$ et/ou $VEMS \geq 80\%$ de la valeur prédite) identifie les personnes à risque. Les fumeurs et ex-fumeurs asymptomatiques entrent aussi dans cette catégorie.

* VEMS: volume expiratoire maximal en une seconde; voir Annexe 1, Tests de fonction respiratoire.

† CVF: capacité vitale forcée; voir Annexe 1, Tests de fonction respiratoire.

La MPOC légère est caractérisée par une obstruction bronchique faible (VEMS entre 60 et 79% de la valeur prédite et VEMS/CVF <0,70). À ce stade, la MPOC occasionne une dyspnée de grade 2[‡] (lors de la marche rapide sur terrain plat ou en montant une légère pente).

Dans la MPOC modérée, l'obstruction bronchique s'aggrave (VEMS entre 40 et 59% de la valeur prédite, VEMS/CVF <0,70). Il y a aussi progression des symptômes, avec dyspnée de grade 3 (marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme sur terrain plat) ou 4 (dyspnée obligeant le patient à arrêter après une marche d'environ 100 mètres sur terrain plat).

La MPOC sévère est caractérisée par un VEMS <40% de la valeur prédite et un VEMS/CVF <0,70. La dyspnée occasionnée par la MPOC est alors devenue si sévère que le patient ne peut quitter la maison; l'essoufflement est présent lors de l'habillement (grade 5). La présence d'insuffisance respiratoire ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite est aussi associée à ce stade; la MPOC peut donc être sévère même en présence d'un VEMS >40% de la valeur prédite.

Épidémiologie

Les données sur la prévalence et la morbidité associées à la MPOC sous-estiment grandement le fléau de cette maladie, puisqu'elle n'est habituellement diagnostiquée que lorsqu'elle devient cliniquement apparente et modérément avancée⁶.

Au Canada, environ 750000 personnes portent un diagnostic de bronchite chronique ou d'emphysème. La prévalence est plus importante chez les hommes que chez les femmes. De plus, elle augmente avec l'âge et atteint son apogée après 75 ans⁷.

En 1980, la MPOC était à l'origine de 2,6% des décès au Canada (3,6% chez les hommes et 1,3% chez les femmes). En 1995, cette proportion avait augmenté à 4,1% (4,6% chez les hommes et 3,3% chez les femmes). Le taux de mortalité ajusté pour l'âge est demeuré stable chez les hommes à 45 par 100000, alors qu'il est passé de 8,3 par 100000 en 1980 à 17,3 par 100000 en 1995 chez les femmes⁷. En 1999, la MPOC était la

[‡] Échelle du *Medical Research Council*, voir Annexe 2.

quatrième cause de mortalité chez les hommes et la cinquième chez les femmes au Canada⁸.

Étiologies et facteurs de risque

Les facteurs de risque de la MPOC se subdivisent en facteurs de l'hôte et en facteurs environnementaux.

Facteurs de l'hôte⁹

- *Facteurs génétiques.* Deux anomalies génétiques sont associées à la MPOC. D'une part, la déficience héréditaire en alpha-1 antitrypsine (un inhibiteur des protéases) mène au développement d'un emphysème précoce⁹. D'autre part, la fréquence de la mutation pour le gène CFTR (associée à la fibrose kystique) est accrue chez les patients atteints de bronchite chronique^{9;10}. D'autres facteurs génétiques pourraient aussi expliquer une susceptibilité individuelle à développer une réponse inflammatoire excessive vis-à-vis certaines agressions respiratoires (virus, fumée de tabac, autres polluants atmosphériques)⁹.
- *Asthme et hyperréactivité bronchique⁶.*

Facteurs environnementaux⁶

- *Tabagisme.* Fumer la cigarette constitue le facteur de risque de MPOC le plus important. La fumée secondaire peut aussi contribuer aux symptômes respiratoires et à la MPOC¹¹. Les fumeurs de pipe et de cigare ont aussi des taux de morbidité et de mortalité par MPOC plus élevés que les non fumeurs, mais moins élevés que pour les fumeurs de cigarette¹².
- *Occupation exposant le travailleur à des poussières et à des produits chimiques* (vapeurs, irritants, fumées).
- *Pollution de l'air.*
- *Infections* respiratoires sévères durant l'enfance, associées à une diminution de la fonction respiratoire et à une augmentation des symptômes respiratoires à l'âge adulte¹³.
- *Statut socio-économique.* Le risque de développer une MPOC est relié à un faible statut socio-économique¹⁴. Ceci pourrait toutefois être expliqué par la présence d'autres facteurs de risque reliés au statut socio-économique.

Pathogenèse et pathologie

Trois processus sont importants dans la genèse de la MPOC: 1) l'inflammation chronique, 2) le déséquilibre entre les protéases et les antiprotéases dans les poumons, et 3) le stress oxydatif⁶.

La bronchite chronique est associée à une hypertrophie et à une hyperplasie des glandes sous-muqueuses et à une augmentation du nombre de cellules à gobelets dans la muqueuse¹⁵ de l'arbre respiratoire central (trachée, bronches et bronchioles de diamètre interne supérieur à 2-4 mm); ces altérations sont reliées à une hypersécrétion de mucus⁶. De plus, l'inflammation présente dans les voies respiratoires périphériques (petites bronches et bronchioles avec diamètre interne inférieur à 2 mm) mène à des cycles de lésion-réparation et au remodelage, ce qui réduit davantage la lumière des voies respiratoires et en aggrave l'obstruction⁶.

L'emphysème pulmonaire est caractérisé par la destruction du parenchyme pulmonaire et la dilatation des espaces aériens distaux. Le mécanisme à l'origine de cette destruction est principalement relié à l'inflammation chronique. La fumée de cigarette et d'autres irritants activent les macrophages des voies respiratoires. Ceux-ci libèrent des facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles. Ces cellules libèrent ensuite des protéases (élastase des neutrophiles, cathepsines, métalloprotéinases de la matrice (*matrix metalloproteinases*, [MMP]) qui détruisent le tissu conjonctif du parenchyme pulmonaire et qui stimulent l'hypersécrétion de mucus. Ces enzymes sont habituellement inhibées par les inhibiteurs des protéases: alpha-1 antitrypsine, inhibiteurs des leucoprotéases sécrétoires (*secretory leukoprotease inhibitor*) (SLPI) et inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases de la matrice (*tissue inhibitor of MMPs*, TIMPs)¹⁶. Les inhibiteurs des protéases peuvent toutefois être inactivés par différentes substances contenues dans la fumée de cigarette ainsi que par les neutrophiles activés⁴. Il survient donc un débalancement entre l'activité des protéases et de leurs inhibiteurs, ce qui contribue à la destruction de la paroi alvéolaire¹⁷.

Enfin, le stress oxydatif résulte d'une augmentation de l'activité des oxydants (produits par la fumée de cigarette et les cellules inflammatoires) et d'une diminution de l'activité des antioxydants. Les oxydants peuvent inactiver les antiprotéases en plus d'induire l'hypersécrétion de mucus⁴.

Physiopathologie

Les changements pathologiques se produisant dans les poumons mènent à différents changements physiologiques survenant habituellement dans l'ordre suivant⁶:

1. *Hypersécrétion de mucus et dysfonction ciliaire*, menant à la toux chronique et à la production d'expectorations.
2. *Obstruction bronchique*, indicateur principal des changements physiologiques survenant dans la MPOC. Elle peut être occasionnée par la perte de recul élastique (force qui tend à vider les poumons passivement), par la fermeture précoce des petites voies aériennes (pression pleurale supérieure à la pression alvéolaire en raison de la perte de traction radiale sur les voies aériennes) ou à l'augmentation de résistance (par rétrécissement intrinsèque des petites voies aériennes)⁴.
3. *Hyperinflation*, résultant de la perte de recul élastique des poumons. Une augmentation du volume résiduel, de la capacité résiduelle fonctionnelle et même du volume pulmonaire total est donc observée⁴, et contribue à l'inconfort ressenti par les patients.
4. *Anomalies des échanges gazeux* dues à l'obstruction des voies respiratoires, à la destruction du parenchyme pulmonaire et aux anomalies de la vascularisation pulmonaire. Ces anomalies mènent à l'hypoxémie, puis à l'hypercapnie.
5. *Hypertension pulmonaire*, associée au développement d'un *cœur pulmonaire* (insuffisance cardiaque droite). Ces complications résultent de la destruction du lit vasculaire due à l'emphysème et aux effets vasoconstricteurs de l'hypoxie chronique¹⁸.

Des altérations systémiques ont aussi été observées dans la MPOC, et sont à l'origine d'un handicap significatif réduisant la qualité de vie des patients atteints de MPOC¹.

- *Dysfonction musculaire périphérique*: altérations structurales (masse musculaire, type et taille des fibres, capillarisation, enzymes métaboliques), altérations fonctionnelles (force, endurance), atteintes bioénergétiques (transport et utilisation de l'oxygène, métabolisme énergétique)¹⁹.
- *Polycythémie secondaire*²⁰.
- *Dysfonction hormonale*: augmentation des niveaux circulants de norépinéphrine²¹, hypogonadisme²².

- *Dysfonction rénale*: diminution du flot rénal plasmatique efficace, augmentation de la fraction de filtration, altération de l'excrétion d'eau et de sodium, diminution du taux de filtration glomérulaire dans la maladie très avancée²¹.
- *Altération du statut nutritionnel*²³ (apport calorique insuffisant par rapport aux besoins énergétiques requis pour respirer) et *cachexie*²⁴.
- *Ostéoporose*: problème fréquent dans la MPOC avancée; l'ostéoporose et les fractures y étant associées seraient causées par le tabagisme, le déficit en vitamine D, l'indice de masse corporelle faible, l'hypogonadisme, l'immobilité et la faiblesse musculaire, ainsi que l'utilisation de glucocorticoïdes²⁵.
- *Comorbidités cardiaques*: insuffisance cardiaque droite, maladies cardiovasculaires, dysfonction cardiaque autonome (voir Chapitre 2).

Évaluation clinique

Il est important de considérer la MPOC en présence d'un(e) patient(e) de 40 ans et plus présentant les indicateurs suivants⁶:

- ✓ Toux chronique (intermittente ou chaque jour), souvent présente tout au long de la journée (rarement seulement la nuit).
- ✓ Production chronique d'expectorations.
- ✓ Dyspnée progressive, persistante, s'aggravant lors de l'exercice et au cours d'infections respiratoires.
- ✓ Histoire d'exposition à différents facteurs de risque, particulièrement le tabagisme.

Questionnaire

Antécédents

Les antécédents médicaux personnels (particulièrement asthme, allergies, sinusites, polypes nasaux, infections respiratoires durant l'enfance, etc.), doivent être recherchés, tout comme la présence d'exacerbation ou d'hospitalisation antérieures pour des problèmes respiratoires ou encore d'autres comorbidités pouvant limiter les activités du patient. Les antécédents familiaux de MPOC ou d'autre maladie respiratoire chronique doivent bien sûr être évalués⁶.

Habitus

L'évaluation de la consommation de tabac est d'une importance capitale. À ce sujet, les patients atteints de MPOC sont habituellement des fumeurs ayant une histoire tabagique d'au moins un paquet par jour pendant au moins 20 ans⁴. Il est aussi important de connaître les emplois occupés par le patient afin d'évaluer l'exposition aux différents facteurs de risque présentés plus haut⁶.

Histoire de la maladie actuelle

Les principaux symptômes de la MPOC sont la toux chronique, la production d'expectorations et la dyspnée. Cette dernière peut être évaluée à l'aide du *Medical Research Council (MRC) dyspnea scale* (voir Annexe 2). Les sifflements (*wheezing*) et l'oppression thoracique sont des symptômes non spécifiques qui peuvent varier d'un jour à l'autre et au cours d'une journée; leur absence n'exclut toutefois pas un diagnostic de MPOC⁶.

Dans l'emphysème, le symptôme prédominant est la dyspnée. Elle apparaît habituellement après l'âge de 50 ans. La toux est rare, et les expectorations sont claires et mucoïdes. Le patient peut accuser une perte de poids concomitante²⁶. On réfère souvent au terme «pink puffer» pour parler d'un patient présentant un tel tableau clinique.

Les patients atteints de bronchite chronique sont plutôt appelés «blue bloaters» en raison de la surcharge pondérale et de la cyanose souvent associées. Toutefois, ces patients se plaignent davantage de toux chronique et d'expectorations mucopurulentes associées à des exacerbations récentes dues à des infections respiratoires. Ce tableau débute souvent vers la fin de la trentaine et après 40 ans. La dyspnée est habituellement légère, mais une limitation de la tolérance à l'effort peut être observée²⁶.

Ces tableaux cliniques se chevauchent toutefois, et il n'est pas rare d'observer des patients présentant à la fois des manifestations d'emphysème et de bronchite chronique.

Il est important de vérifier la fréquence et la sévérité des exacerbations, i.e. des augmentations soutenues de la dyspnée, de la toux ou des expectorations menant à une augmentation de l'utilisation de la médication habituelle et/ou à un ajout de médication(s) additionnelle(s) (antibiotiques et/ou corticostéroïdes systémiques)¹. Il faut aussi rechercher la présence d'autres symptômes associés à une maladie plus sévère: cyanose

(hypoxémie), céphalées matinales (rétention de CO₂), et œdème périphérique (cœur pulmonaire)⁴.

Revue des systèmes

Tout d'abord, il faut vérifier l'état général du patient, particulièrement la perte de poids. Tous les systèmes devraient ensuite être revus compte tenu de l'importance des manifestations systémiques de la MPOC et de ses comorbidités. Une emphase particulière doit être mise sur le système cardiovasculaire où l'on recherchera entre autres la présence de palpitations, d'hypertension artérielle et d'œdème périphérique.

Il faut aussi s'attarder aux aspects psychosociaux de la maladie. Les symptômes d'anxiété et de dépression sont fréquents dans la MPOC⁴. De plus, ce problème de santé affecte grandement la qualité de vie, d'où l'importance de questionner le patient sur l'impact de la maladie sur sa vie (famille, travail, loisirs, etc.). Il faut enfin évaluer la présence d'un support familial et social adéquat⁶.

Examen physique

L'examen physique a une faible sensibilité et une faible spécificité pour détecter la présence d'obstruction bronchique. Au début de la maladie, l'examen peut être normal ou comporter de légères anomalies telles des sibilances à l'expiration forcée ainsi qu'un temps d'expiration forcée supérieur à 6 secondes⁴. D'autres signes apparaissent avec la progression de la maladie.

Le «pink puffer» est habituellement maigre et se voit souvent obligé de respirer en utilisant ses muscles accessoires (sternocléidomastoïdien et scalènes). L'auscultation ne révèle pas de bruits adventices²⁶. Des signes d'hyperinflation peuvent aussi être observés: respiration à lèvres pincées, augmentation du diamètre thoracique antéropostérieur, abaissement des coupes diaphragmatiques, rétraction des marges costales inférieures à l'inspiration, diminution de la matité cardiaque ainsi que bruits cardiaques et respiratoires distants⁴.

Le «blue bloater» présente souvent une surcharge pondérale et un œdème périphérique. L'auscultation révèle de nombreux ronchi et les sibilances sont fréquentes²⁶.

L'hypertension pulmonaire secondaire à la MPOC résulte, à l'auscultation, en une augmentation de la force du deuxième bruit cardiaque ainsi qu'un souffle de régurgitation tricuspидienne; ces signes sont parfois difficiles à mettre en évidence en raison de l'hyperinflation. Des signes d'insuffisance cardiaque droite (augmentation de la tension veineuse centrale, reflux hépatojugulaire, œdème périphérique, etc.) peuvent aussi être observés⁴.

Reconnaissance clinique des exacerbations

L'aggravation de la dyspnée est le symptôme principal d'une exacerbation. Elle est souvent accompagnée de sifflements et d'oppression thoracique, d'une augmentation de la toux et des expectorations, d'un changement de couleur et/ou de texture de ces expectorations, ainsi que de fièvre⁶.

Investigation

La spirométrie est nécessaire pour démontrer l'obstruction bronchique. Elle devrait être effectuée chez tout fumeur ou ex-fumeur symptomatique de plus de 40 ans, chez les patients présentant toux et expectorations persistantes, chez ceux qui sont victimes d'infections respiratoires fréquentes ou qui présentent une dyspnée d'effort progressive¹.

La MPOC est par définition associée à une diminution du VEMS ainsi que du ratio VEMS/CVF, appelé indice de Tiffeneau. La présence d'un VEMS <80% de la valeur prédite ainsi que d'un indice de Tiffeneau <0,70 (après bronchodilatateur) confirment la présence d'une obstruction bronchique et sont tous deux nécessaires au diagnostic de MPOC¹. Ces résultats peuvent aussi être observés dans l'asthme, mais dans un contexte clinique approprié (voir *Questionnaire* et *Examen physique*), ces tests permettent de diagnostiquer la MPOC.

D'autres investigations peuvent être réalisées chez les patients atteints de MPOC. Une formule sanguine complète peut identifier une anémie ou une polycythémie¹⁵. La radiographie pulmonaire n'est pas toujours anormale, mais peut souvent témoigner de l'hyperinflation (côtes horizontales et visibles en plus grand nombre, coupes diaphragmatiques abaissées), de l'insuffisance cardiaque droite (distension de la veine

cave supérieure, cardiomégalie) et peut révéler des bulles d'emphysème ou un épaississement de la paroi bronchique. Elle permet aussi d'exclure une néoplasie pulmonaire¹⁵. Les gaz artériels devraient être mesurés chez tout patient ayant un VEMS inférieur à 40% de la valeur prédite ou présentant des signes cliniques suggérant une insuffisance cardiaque (œdème des chevilles, augmentation de la tension veineuse centrale) ou respiratoire (cyanose)⁶. Un électrocardiogramme peut détecter les maladies cardiaques ischémiques et les arythmies, et l'échocardiographie est utile pour identifier une hypertrophie ou une dilatation ventriculaire droite¹⁵. Enfin, chez les patients MPOC de moins de 45 ans ou bien en présence d'une forte histoire familiale de MPOC, un dépistage de la déficience en alpha-1 antitrypsine devrait être effectué⁶.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la MPOC comporte l'asthme, l'insuffisance cardiaque congestive, les bronchiectasies, la tuberculose, la bronchiolite oblitérante et la panbronchiolite diffuse⁶.

L'asthme débute tôt dans la vie, souvent durant l'enfance. Les symptômes varient d'un jour à l'autre et surviennent davantage la nuit et tôt le matin. Des comorbidités telles allergies, rhinite et/ou eczéma sont aussi présentes et on retrouve souvent une histoire familiale d'asthme. Enfin, l'obstruction bronchique d'un asthmatique est largement réversible.

L'insuffisance cardiaque congestive se manifeste par des râles crépitants à l'auscultation des bases pulmonaires. La radiographie pulmonaire montre un cœur dilaté et de l'œdème pulmonaire. Les tests de fonction respiratoire indiquent une restriction du volume pulmonaire plutôt qu'une obstruction bronchique (sauf en cas d'asthme cardiaque, i.e. bronchospasme précipité par l'insuffisance cardiaque congestive décompensée).

Les patients présentant des bronchiectasies produisent de grandes quantités d'expectorations purulentes et souffrent fréquemment d'infections bactériennes. On retrouve aussi des râles crépitants à l'auscultation, ainsi que de l'hippocratisme digital. La radiographie pulmonaire et surtout la tomodensitométrie révèlent une dilatation bronchique et un épaississement de la paroi bronchique.

La tuberculose peut survenir à tout âge. La radiographie pulmonaire montre une infiltration ou des lésions nodulaires. La microbiologie confirme le diagnostic.

La bronchiolite oblitérante survient à un jeune âge, chez des non fumeurs. Elle peut être associée à une histoire d'arthrite rhumatoïde ou à l'exposition à des émanations toxiques. Une tomodensitométrie en expiration montre des zones hypodenses.

La panbronchiolite diffuse touche surtout les hommes non fumeurs, souvent atteints de sinusite chronique. La radiographie pulmonaire et la tomodensitométrie à haute résolution montrent de petites opacités nodulaires centrolobulaires diffuses ainsi que de l'hyperinflation.

Contrairement aux maladies présentées plus haut, la MPOC apparaît vers le milieu de la vie des personnes ayant une longue histoire tabagique, et ses symptômes progressent lentement. L'obstruction bronchique peut s'améliorer avec le traitement, mais persiste toujours.

Traitement

Les buts du traitement de la MPOC sont: 1) prévenir la progression de la maladie (cessation tabagique); 2) soulager la dyspnée et les autres symptômes respiratoires; 3) améliorer la tolérance à l'effort; 4) prévenir et traiter les exacerbations; 5) améliorer l'état de santé; et 6) diminuer la mortalité¹. Un schéma du traitement progressif recommandé par la Société canadienne de thoracologie (*Canadian Thoracic Society*) pour les personnes atteintes de MPOC est présenté à la Figure 2.

Réduction des facteurs de risque

La cessation tabagique est la *seule* intervention diminuant le risque de développer la MPOC et permettant d'arrêter sa progression. Il est aussi important de réduire les expositions aux autres facteurs de risque (milieu de travail, pollution, etc.)⁶.

Éducation et stratégies d'autogestion

L'enseignement aux patients atteints de MPOC vise principalement à améliorer leurs stratégies d'adaptation pour les aider à contrôler leur maladie et à vivre de manière fonctionnelle¹. Toutefois, l'enseignement seul ne suffit pas. Pour être efficace, il faut aussi que le patient prenne une part active dans son traitement: c'est l'autogestion.

L'enseignement peut se faire lors des consultations avec un médecin ou un autre professionnel de la santé, ou encore faire partie de programmes particuliers. Les sujets qui devraient être couverts sont: l'arrêt tabagique, l'information de base sur la MPOC et sa physiopathologie, l'approche thérapeutique générale et les aspects spécifiques du traitement du patient incluant l'utilisation des dispositifs d'inhalation, les stratégies d'adaptation, les habiletés de prise en charge individuelle, les stratégies pour diminuer la dyspnée, les conseils sur le moment où rechercher de l'aide, le comportement à adopter en cas d'exacerbation et les directives relatives à la fin de la vie^{1,6}.

*Mieux vivre avec une MPOC*²⁷ est un exemple de programme d'enseignement et d'autogestion qui a été conçu et étudié au Canada. Il renferme 7 modules traitant des aspects suivants: information de base sur la MPOC, techniques de respiration, de toux, de conservation d'énergie et de relaxation; prévention et contrôle des symptômes; plan d'action pour les exacerbations; adoption de bonnes habitudes de vie; loisirs et voyages; programme d'exercices à domicile; oxygénothérapie à long terme à domicile. Un essai clinique randomisé multicentrique a démontré qu'un tel programme, administré par un professionnel de la santé, réduisait significativement l'utilisation des services de santé et améliorait l'état de santé par rapport au suivi médical habituel²⁷.

Traitement pharmacologique

Le traitement pharmacologique permet de prévenir et de contrôler les symptômes de la MPOC, de diminuer la fréquence et la sévérité des exacerbations, d'améliorer l'état de santé et de bonifier la tolérance à l'exercice. Aucun des médicaments existant actuellement ne modifie le déclin à long terme de la fonction respiratoire⁶.

Le traitement recommandé de la MPOC légère est l'utilisation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action au besoin. Cette catégorie de médicaments regroupe principalement les β_2 -agonistes, les anticholinergiques et les méthylxanthines⁶. Ces

dernières sont toutefois moins utilisées en raison du potentiel de toxicité, des effets secondaires et des interactions médicamenteuses découlant de leur utilisation.

Dans le cas de la MPOC modérée ou sévère, les bronchodilatateurs à longue durée d'action (tiotropium[§], salmeterol, formoterol) sont offerts en traitement régulier (un seul ou une combinaison). Des β_2 -agonistes à courte durée d'action sont offerts au besoin pour soulagement immédiat.

L'utilisation régulière de fortes doses de corticostéroïdes inhalés est recommandée seulement chez les patients ayant une MPOC modérée à sévère qui présentent 3 exacerbations aiguës ou plus par année malgré une bronchodilatation optimale, particulièrement lorsque des corticostéroïdes oraux sont nécessaires.

La vaccination annuelle contre l'influenza est aussi recommandée chez les patients qui n'ont pas de contre-indication⁽¹⁾, puisqu'elle diminue de 50% la morbidité et la mortalité dues à l'influenza chez les personnes âgées, en plus de réduire de 39% l'incidence d'hospitalisation chez les patients avec maladies respiratoires chroniques^{28;29}. La Société canadienne de thoracologie recommande aussi que les patients atteints de MPOC soient vaccinés au moins une fois dans leur vie contre le pneumocoque, avec rappel possible après 5 à 10 ans chez les patients à risque¹.

Enfin, les patients atteints de déficience en alpha-1 antitrypsine peuvent être candidats à une thérapie augmentant cet inhibiteur de protéases⁶. Il faut toutefois demeurer prudent avec cette thérapie controversée, en raison entre autres de l'origine humaine de l'alpha-1 antitrypsine et du risque associé de transmission de maladies infectieuses. Il est donc recommandé de restreindre ce traitement aux patients atteints de déficience en alpha-1 antitrypsine qui présentent un VEMS entre 35 et 50% de la valeur prédite, qui ont cessé de fumer et qui, malgré un traitement médical optimal, présentent toujours une détérioration rapide (>80 mL/année) de leur VEMS¹.

Réadaptation respiratoire

Les objectifs visés par la réadaptation respiratoire sont la diminution des symptômes (dyspnée, fatigue, baisse de la tolérance à l'effort, etc.), l'amélioration de la qualité de vie

[§] Nouvel anticholinergique à longue durée d'action.

et l'amélioration de la participation physique et émotionnelle aux activités de tous les jours⁶.

Un programme de réadaptation respiratoire devrait comporter des séances d'entraînement (exercices), de l'enseignement, des interventions psychosociales et comportementales ainsi qu'une évaluation des résultats obtenus après le programme³⁰.

Certains critères permettent d'identifier les patients pouvant être référés en réadaptation respiratoire: MPOC symptomatique mais cliniquement stable; niveau d'activité réduit et augmentation de la dyspnée malgré le traitement pharmacologique; absence de maladies ischémiques, musculosquelettiques, psychiatriques ou autres (pouvant interférer avec la participation au programme); et motivation suffisante¹.

Oxygène

L'administration d'oxygène à long terme** a un impact bénéfique sur l'hémodynamie, les caractéristiques hématologiques, la capacité à l'exercice, la mécanique pulmonaire et l'état psychologique³¹. Elle améliore aussi la survie chez des patients MPOC sévèrement hypoxémiques mais présentant peu de comorbidités³². Elle est habituellement introduite chez des patients avec MPOC stable sévèrement hypoxémiques ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg), ou lorsque la PaO_2 est ≤ 60 mmHg en présence d'œdème bilatéral aux chevilles, de cœur pulmonaire ou d'un hématokrite $>0,56$ ¹. L'oxygène peut aussi être administré pendant le sommeil ou pendant les périodes d'exercice, selon la situation et les besoins des patients¹ ($\text{SaO}_2 < 90\%$ durant 30% du sommeil).

Traitement des exacerbations

Les patients MPOC doivent être informés de la conduite à adopter en cas d'exacerbation, i.e. augmenter la dose ou la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs utilisés. Des anticholinergiques peuvent être ajoutés s'ils ne sont pas déjà utilisés⁶. L'utilisation de corticostéroïdes oraux (25 à 50 mg d'équivalents prednisone par jour) pour 7 à 14 jours est recommandée chez la plupart des patients avec MPOC modérée à sévère. Enfin, en présence d'expectorations purulentes, une couverture antibiotique est conseillée¹.

** 15 heures/jour ou plus, pour atteindre une saturation de 90% ou plus.

Chirurgie

La transplantation pulmonaire peut être effectuée chez certains patients MPOC (VEMS <25% de la valeur prédite, PaCO₂ >55 mmHg ou pressions artérielles pulmonaires élevées avec détérioration progressive)¹. Les évidences ne sont toutefois pas encore suffisantes pour recommander la chirurgie de réduction du volume pulmonaire^{1;6}, quoique certains patients bien sélectionnés peuvent en tirer des bénéfices³³.

Suivi

Le médecin de famille joue un rôle important dans la prévention, le diagnostic et le traitement de la MPOC (éducation et stratégies d'autogestion, traitement pharmacologique de la MPOC stable et des exacerbations, orientation vers les programmes de réadaptation respiratoire, etc.) ainsi que dans le suivi des patients et leur accompagnement dans les soins palliatifs. Toutefois, dans certains cas, une référence à un pneumologue est recommandée: diagnostic incertain, symptômes sévères ou disproportionnés par rapport au niveau d'obstruction, déclin accéléré de la fonction respiratoire (>80 mL/année sur une période de 2 ans), apparition des symptômes avant l'âge de 40 ans, absence de réponse à un traitement de bronchodilatateurs en combinaison, référence pour réadaptation respiratoire, évaluation pour oxygénothérapie, exacerbations sévères et fréquentes, comorbidités complexes, évaluation pour intervention chirurgicale¹.

De plus, certaines caractéristiques nécessitent une prise en charge en milieu hospitalier: augmentation marquée de l'intensité des symptômes, antécédents sévères de MPOC, apparition de nouveaux signes physiques, non réponse à l'intervention médicale initiale, comorbidités significatives, arythmies nouvelles, diagnostic incertain, âge avancé, support social insuffisant⁶, etc.

Pronostic

Plusieurs patients MPOC décèdent d'insuffisance respiratoire (38%). Toutefois, les maladies cardiovasculaires constituent aussi une cause de décès fréquente dans cette population. Dans un échantillon de 215 patients MPOC, Zielinski et al. ont observé que 13% des décès étaient causés par l'insuffisance cardiaque droite, 8% par des arythmies et

6% par des infarctus du myocarde. En comparaison, 11% des décès étaient secondaires aux infections pulmonaires et 7% aux néoplasies pulmonaires³⁴.

Le VEMS diminue normalement de 35 mL par année après l'âge de 25 ans; dans la MPOC, cette détérioration est accélérée de l'ordre de 50 à 100 mL par année⁴. La survie est directement proportionnelle au VEMS chez un patient atteint de MPOC. De plus, un VEMS diminué est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires qui serait aussi (sinon plus) important que le cholestérol pour prédire la mortalité par ischémie coronarienne³⁵.

D'autres facteurs pronostiques actuellement reconnus dans la MPOC sont l'âge, la capacité pulmonaire totale, la tolérance à l'effort et la fréquence cardiaque de repos³⁶. Certains paramètres comme le poids corporel³⁷ et la surface musculaire de la cuisse³⁸, qui sont reliés aux effets systémiques de la MPOC, sont aussi des marqueurs pronostiques.

Un des effets systémiques de la MPOC encore peu connu est la dysfonction cardiaque autonome, i.e. un débalancement entre les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Cette dysfonction semble associée entre autres au développement d'arythmies ventriculaires³⁹ et à un risque accru de mortalité dans la MPOC⁴⁰.

Le présent projet de maîtrise étudie cette dysfonction cardiaque autonome chez les patients MPOC à l'aide de la récupération de la fréquence cardiaque (RFC) après un exercice. La RFC anormale est un facteur de mauvais pronostic reconnu dans d'autres populations. Une RFC retardée, reflet d'une dysfonction cardiaque autonome, pourrait aussi être associée à un risque accru de mortalité dans la MPOC.

Chapitre 2 – Dysfonction cardiaque autonome dans la maladie pulmonaire obstructive chronique

Résumé

La dysfonction cardiaque autonome est retrouvée dans plusieurs maladies chroniques. Ses implications cliniques vont d'un état asymptomatique aux arythmies malignes et à la mort subite. Cette anomalie a aussi été rapportée dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), où elle serait entre autres reliée à un risque accru de mortalité.

Cet article donne un aperçu des implications cliniques de la dysfonction cardiaque autonome dans la MPOC et des différentes méthodes d'évaluation du système nerveux cardiaque autonome. Il résume ensuite les études ayant rapporté la dysfonction cardiaque autonome dans la MPOC. Enfin, il explore différentes hypothèses reliées à la physiopathologie de cette anomalie (contribution sympathique constante et augmentée en réponse à une augmentation de la résistance des voies respiratoires, hypoxémie et utilisation de médicaments anticholinergiques et de β_2 -agonistes).

Abstract

Cardiac autonomic dysfunction has been identified in many chronic diseases, where it is associated with a wide range of manifestations from asymptomatic state to malignant arrhythmias and sudden death. It has also been reported in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), where it could also be associated with an increased mortality rate.

The purposes of this review are to present the clinical implications of cardiac autonomic dysfunction, to describe various tests used to assess the cardiac autonomic nervous system, to summarize the studies in which cardiac autonomic dysfunction has been identified in COPD, and finally to explore various hypothesis about the pathophysiology of cardiac autonomic dysfunction in COPD (compensatory sympathetic activity in response to an increase in airways resistance, hypoxemia and anticholinergic or β_2 -agonists use).

Introduction

Cardiac autonomic dysfunction is characterized by an “imbalance” between the sympathetic and the parasympathetic nervous systems activity in the heart. Impaired autonomic function is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in several chronic conditions⁴¹⁻⁴⁴. It is particularly well described in diabetes⁴⁵, but it is also present in other endocrine or metabolic disorders, such as growth hormone deficiency⁴⁶ and obesity⁴⁷. Cardiovascular conditions like chronic heart failure⁴⁴ and Brugada syndrome⁴⁸ have also been associated with cardiac autonomic dysfunction. This abnormality is present in many neurological disorders including Parkinson’s disease⁴⁹, Alzheimer disease⁵⁰, multiple sclerosis⁵¹ and epilepsy⁵². Cardiac autonomic dysfunction was also found in sleep apnea⁵³, amyloidosis⁵⁴ and scleroderma⁵⁵. Additionally, patients with infectious diseases such as Chagas’ disease⁵⁶ and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)⁵⁷ also present this dysfunction. Recently, cardiac autonomic dysfunction has been observed in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is a major health problem in developed countries.

COPD is characterized by a progressive and partially reversible airflow obstruction, systemic manifestations, and increasing frequency and severity of exacerbations⁵⁸. However, the consequences of COPD are not limited to the lungs: important systemic consequences that may affect the clinical outcome, such as peripheral muscle dysfunction⁵⁹, are encountered in this disease. Patients with COPD are also at increased risk of cardiovascular diseases, to which a state of low-grade systemic inflammation may contribute⁶⁰.

In COPD, cardiac autonomic dysfunction may be evidenced by a decreased heart rate response to the Valsalva maneuver and to standing⁶¹, a decreased heart rate variability⁶², a prolonged QT_c interval⁴⁰ and an abnormal left ventricular sympathetic nervous function⁶³. Cardiac autonomic dysfunction also seems to be related with increased mortality in COPD⁴⁰.

The main goal of this review is to present an overview of cardiac autonomic dysfunction in COPD. It first reports potential clinical implications of autonomic dysfunction. Various modes of assessing the cardiovascular parasympathetic and sympathetic functions are then discussed and followed by a summary of the actual knowledge of cardiac autonomic dysfunction in COPD. A discussion on the pathophysiology and suggested mechanisms underlying the development of cardiac autonomic dysfunction is then proposed.

Clinical implications of cardiac autonomic dysfunction

COPD patients mainly die from respiratory failure (38%), but cardiac and cardiovascular diseases such as right heart failure (13%), arrhythmia (8%) or myocardial infarction (6%) are also common causes of death in these patients³⁴. The factors responsible for the increased risk of cardiovascular diseases in COPD are not clear yet, but may partly be explained by low-grade systemic inflammation⁶⁰. Autonomic dysfunction may also explain to some extent the link between COPD and cardiac diseases.

Cardiac autonomic dysfunction has been associated with an increased mortality risk in diabetes⁶⁴, survivors of myocardial infarction⁴³ and unselected middle-aged and elderly subjects^{65;66}. An altered cardiac autonomic modulation as evidenced by reduced heart rate variability also predicted increased risk for subsequent cardiac events in a community-based population⁶⁷.

Cardiac autonomic dysfunction in COPD may be one manifestation of peripheral autonomic neuropathy. This neurological entity is associated with various symptoms: postural fainting, diarrhea, loss of urinary control and impotence in men. These symptoms are more common in patients with COPD than in healthy people, and even more frequent in hypoxemic patients with COPD⁶⁸. Jarratt et al. also found clinical and electrophysiological evidences of neuropathic changes in patients with COPD, but their study did not include a control group⁶⁹.

A prolonged QT_c interval was observed in patients with COPD, and associated with an increased mortality risk⁴⁰. The development of ventricular arrhythmias is in relation with an increased QT dispersion, which might be related to autonomic changes in COPD³⁹.

Cardiac autonomic dysfunction is frequent in COPD⁶¹ but it is probably underestimated and unrecognized. Autonomic function is hardly ever evaluated, partly because clinicians have little knowledge on how to assess it, but also because most tests are cumbersome.

Assessment of cardiac autonomic function

Many tests have been used to evaluate the cardiac autonomic nervous function in COPD patients. A summary of available tests for parasympathetic and sympathetic nervous function is provided in Table 1.

Parasympathetic nervous activity

Cardiac parasympathetic activity is mediated by the vagus nerve. Assessment of vagus nerve modulation and activity is possible at rest or during exercise.

Ewing and Clarke⁷⁰ suggested 3 parameters to assess parasympathetic nervous system activity: heart rate response to Valsalva maneuver, heart rate variation during deep breathing and immediate heart rate response to standing. These tests were used by Stewart et al.^{40;61} and Hjalmsen et al.⁶⁸ in patients with COPD.

To evaluate heart rate response to Valsalva maneuver, the patient is asked to blow into a mouthpiece attached to a sphygmomanometer to maintain a pressure of 40 mmHg for 15 seconds. During the test, a continuous electrocardiogram (ECG) records heart rate. The normal cardiac response is an increase in heart rate during the strain period, and a decrease in heart rate after the release. The Valsalva ratio is calculated as the longest RR interval after the maneuver divided by the shortest R-R interval during the maneuver. The test is performed 3 times, and the mean of the 3 Valsalva ratios is taken as the final value. A Valsalva ratio ≤ 1.10 is considered abnormal⁷⁰.

Heart rate is maximal during inspiration and minimal during expiration. The heart rate variation to deep breathing is measured in the sitting position during deep inspirations and deep expirations (6 breaths per minute, 5 seconds in and 5 seconds out during one minute). An ECG records heart rate during the test, and markers indicate the onset of each inspiration and expiration. The maximal and minimal RR intervals during each breathing cycle are measured and converted to beats per minute (bpm). The result is expressed as the mean of the differences between maximal and minimal heart rate: it is considered abnormal when ≤ 10 bpm⁷⁰. However, this threshold refers to young subjects, and may not be accurate in patients with COPD⁶¹.

When moving from lying to standing, a rapid increase in heart rate occurs: heart rate is maximal around the 15th beat after standing. A relative overshoot bradycardia then occurs, maximal around the 30th beat⁷¹. Heart rate response to standing is measured after lying supine while heart rate is recorded on an ECG. The patient is asked to stand up, and this point is marked on the ECG tracing. The result is expressed as the 30:15 ratio, which is the longest RR interval around the 30th beat divided by the shortest RR interval around the 15th beat. The 30:15 ratio is considered abnormal when its value is ≤ 1.00 ⁷⁰.

Other parameters have been used to assess cardiac autonomic nervous function. Resting heart rate greater than 90-100 bpm is a clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function^{42;72} and an easy method to assess autonomic balance.

Assessment of parasympathetic nervous system function is also possible using baroreflex sensitivity (BRS). The vagal control on heart rate is quantified by the slope of a regression line between the change in blood pressure and the change in R-R interval following the administration of a vasoactive agent. A BRS below 3 ms/mmHg is considered abnormal⁷³. Baroreflex sensitivity specifically measures the ability of the parasympathetic system to counteract to a discrete stimulus, whereas high-frequency power (see below) measures the integrated activity of the parasympathetic nervous system over time⁷⁴.

The parasympathetic nervous system function may also be evaluated by quantifying beat-to-beat variations in RR intervals. Heart rate variability measurement has two components: the frequency domain and the time domain. It is accepted that high-frequency (HF) power (0.15 to 0.40 Hz) reflects only parasympathetic nervous activity (normal values: $975 \pm 203 \text{ ms}^2$ ⁷⁵) similarly to the root-mean square of successive differences (r-MSSD, normal values: $27 \pm 12 \text{ ms}$ ⁷⁵) and the proportion of differences between adjacent RR intervals greater than 50 ms (pNN50), which are time-domain indices⁷⁴. Heart rate variability can be measured over a 24-hour or a 5-minute period⁷⁵. With the latter, recording can be done at rest, but also during controlled breathing (vagal stimulation) or passive orthostatism, produced by a head-up tilt maneuver to upright position (sympathetic stimulus)⁶². However, it is not appropriate to compare some data (eg.: SDNN) obtained with a short-term measurement to those obtained with 24-hour recording, because the total variance of heart rate variability increases with the length of analyzed recording⁷⁵. A major advantage of 24-hour monitoring is that it measures the autonomic activity during the patient's usual daily life activities.

Exercise testing is also a useful tool to evaluate autonomic function. Chronotropic response is considered impaired when a patient fails to achieve 85% of the age-predicted maximal heart rate⁴². However, this test may not be reliable in patients with COPD because of exercise limitation induced by dyspnea or muscular fatigue⁷⁶.

Heart rate recovery one minute after exercise also reflects the parasympathetic nerve activity and modulation. Heart rate begins to decrease immediately after the cessation of exercise at a time when plasma norepinephrine is still increasing, suggesting a non-sympathetic mechanism for heart rate recovery⁷⁷. Parasympathetic blockade with atropine prevents the fall in heart rate in the immediate post exercise period (30 seconds after peak exercise) while sympathetic blockade has no effect. This vagally mediated heart rate recovery is still present later into recovery (30 to 120 seconds after peak exercise), a period during which sympathetic reactivation occurs so that both parasympathetic and sympathetic nervous systems mediate heart rate recovery⁷⁸. The initial fall in heart rate following exercise is thus related to the reactivation of vagal activity. An abnormal heart rate recovery one minute after exercise is a powerful predictor of mortality in various populations⁷⁹⁻⁸⁴, and was found independent of workload and of changes in heart rate achieved during exercise⁷⁹. An abnormal heart rate recovery (at 1 or 2 minutes after exercise) has recently been validated as a prognostic treadmill measurement⁸³. However, different thresholds have been used to define abnormal heart rate recovery (≤ 12 beats^{79,85} or ≤ 18 beats⁸⁴ at 1 minute; < 22 beats⁸³ or ≤ 42 beats⁸⁰ at 2 minutes into recovery).

Sympathetic nervous activity

Sympathetic cardiac function can be assessed in many ways: hemodynamic measurements, adrenergic and ganglionic pharmacological blockade, norepinephrine measurement in urine or plasma, neurophysiological approach, plasma norepinephrine kinetics, power spectral analysis and imaging techniques⁸⁶. The following techniques have been used in patients with COPD.

Ewing and Clarke⁷⁰ used two parameters to assess the sympathetic nervous activity: blood pressure response to standing and blood pressure response to sustained handgrip.

Standing causes blood pooling in the legs. This results in a fall in blood pressure, which is normally counteracted by peripheral vasoconstriction⁸⁷. The blood pressure response to standing is measured as the difference between the systolic blood pressure lying and the

systolic blood pressure when the patient stands up. A systolic fall >30 mmHg is considered abnormal and is seen in severe sympathetic damage⁷⁰.

During sustained handgrip, increase in peripheral resistance leads to a rise in blood pressure. This rise is small when extensive peripheral abnormalities exist⁸⁷. To evaluate blood pressure response to handgrip, the maximum voluntary contraction is first determined using a handgrip dynamometer. The patient then sustains a handgrip (with the dominant arm) at 30% of his maximum voluntary contraction as long as tolerated for a maximum of 5 minutes. Blood pressure is measured before handgrip and at one minute intervals during the maneuver on the other arm. The result is expressed as the difference between the highest diastolic blood pressure measured during handgrip and the mean pretest blood pressure. A rise ≤ 10 mmHg is an evidence of abnormal sympathetic activity⁶¹.

Direct measurement of catecholamine levels (norepinephrine and epinephrine) is widely used to assess the sympathetic activity. This method however has several limitations. Circulating catecholamines is a weak index of sympathetic activity because their origin is undifferentiated. Measurements of locally released catecholamines within a vascular bed provide a good index of the local activity, but the catecholamines released across the aortic-coronary sinus circulation do not assess sympathetic cardiac function. Furthermore, catecholamine levels are affected by reuptake mechanisms, local blood flow, renal clearance⁷⁴ and exercise levels, factors that may be modified by numerous diseases, thus limiting the interpretation of catecholamine levels.

An electrocardiogram recording may also identify abnormal sympathetic nervous system function. The QT_c interval^{††} is commonly considered abnormal when >0.44 s in men and >0.46 s in women. QT_c interval prolongation is thought to be caused by an imbalance in the sympathetic drives from the right and left stellate ganglia⁴⁰.

Measurement of sympathetic modulation of RR intervals from the low-frequency (LF) spectral peak (0.04 to 0.15 Hz) is still controversial. This measurement is probably related to dual parasympathetic-sympathetic interaction⁷⁴.

The cardiac sympathetic nervous function can also be assessed with nuclear imaging techniques. Neuronal scanning agents – substrates for the neuronal norepinephrine transporter – produce images providing *in vivo* measure of norepinephrine uptake in the heart⁸⁶. ¹²³I-

^{††} $QT_c = \text{measured QT interval} / \sqrt{\text{RR interval}}$ ⁸⁸.

metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) has been used as a scanning agent in patients with COPD. Metaiodobenzylguanidine shows a similar metabolism to norepinephrine in regard to its neuronal transport and storage in the systemic nerve endings⁸⁹. ^{123}I -MIBG imaging of the heart can assess adrenergic neuronal efferents to the heart and the resulting integrity of the heart⁹⁰. Insufficient cardiac sympathetic nerve supply to the myocardium and increased activity of the sympathetic nervous system with increased norepinephrine turnover in the terminals of the systemic nerves are considered to be the main mechanisms of decreased cardiac to mediastinal activity ratio of ^{123}I -MIBG and of increased washout rate in ^{123}I -MIBG⁶³.

Cardiac autonomic dysfunction in COPD

Several evidences of cardiac autonomic dysfunction using different techniques have been reported in COPD as summarized in Table 2.

Parasympathetic nerve dysfunction

Parasympathetic nerve dysfunction was first reported by Stewart et al., who evaluated the heart rate response during different maneuvers to assess autonomic function in 96 hypoxemic patients with COPD (moderately or severely hypoxemic, or hypercapnic) compared to 22 control subjects. Heart rate responses to Valsalva maneuver, deep breathing and standing were abnormal in 28%, 63% and 15% respectively of patients with COPD. The only abnormal feature in controls was abnormal heart rate variability to deep breathing (18%). The findings suggested that parasympathetic autonomic dysfunction was common in patients with hypoxemia (correlated with low FEV₁) and even more in hypercapnic patients⁶¹.

Impaired cardiac autonomic function was later confirmed by Hjalmarsen et al. This study included 26 patients with COPD (10 normoxemic, 10 hypoxemic and 6 on long-term oxygen therapy (LTOT)) and 20 control subjects. The authors found a decreased heart rate response to Valsalva maneuver in hypoxemic (Valsalva ratio: 1.23 ± 0.17) and LTOT patients (Valsalva ratio: 1.12 ± 0.07) versus control (Valsalva ratio: 1.45 ± 0.26) ($p < 0.01$ and < 0.005 , respectively) and normoxemic patients (Valsalva ratio: 1.46 ± 0.30 , $p < 0.05$). The decreased values were however not lower than the abnormal 1.10 ratio. A decreased heart rate response to standing up was also observed in hypoxemic (Valsalva ratio: 0.97 ± 0.04) and LTOT patients (Valsalva

ratio: 0.97 ± 0.07) versus control patients (Valsalva ratio: 1.06 ± 0.09 , $p < 0.005$ and < 0.05). This study also reported that one or more symptoms associated with dysautonomia (postural fainting, diarrhea, loss of urinary control and impotence in men) was present in 29% of control subjects, 70% of normoxemic patients with COPD and 100% of hypoxemic patients with COPD⁶⁸. Not only cardiac autonomic dysfunction was commonly found in COPD; it was also frequently associated with important clinical manifestations. In this study, the autonomic dysfunction was not corrected by the use of short-term oxygen treatment. However, Scalvini et al. found a partially reversed dysfunction with correction of hypoxemia⁹¹.

Heart rate variability studies also demonstrated a cardiac autonomic dysfunction in COPD patients. Stein et al. observed that when compared to controls, normoxemic patients with COPD having PiZ α_1 -antitrypsin deficiency showed decreased rMSSD (45 ± 20 ms vs 31 ± 8 ms, $p=0.033$), decreased pNN50 ($17.9 \pm 11.0\%$ vs $7.8 \pm 4.6\%$, $p=0.032$) and a tendency towards decreased 24-hour high frequency index ($p=0.078$)⁹². In contrast, Volterrani et al. reported an increased resting HF power (44 ± 28 vs 28 ± 18 , $p<0.05$), consistent with an increase in the parasympathetic modulation⁶². However, the methodology used to assess parasympathetic nervous function in that study is questionable. Heart rate variability was measured during controlled breathing at 15 breaths/minute: it is logical to think that breathing pattern may influence HRR (because of the hyperinflation state in COPD and of breathing pattern's influence on respiratory sinus arrhythmia), but this respiratory rate is not physiological in patients with COPD. Furthermore, the patients in this study were withdrawn from treatment with aminophylline, prednisone and β_2 -agonists 24 hours before the study and may have demonstrated some reflex withdrawal effects⁹².

Recently, Seshadri et al. reported that a low forced expiratory volume in one second (FEV_1) was associated with an abnormal HRR in patients with either obstructive or restrictive ventilatory defect⁹³, reflecting the altered autonomic tone associated with pulmonary dysfunction.

Sympathetic nerve dysfunction

Stewart et al. found a lower blood pressure response to standing in hypoxemic-hypercapnic patients with COPD ($p<0.05$) compared to controls, but no difference between both groups for blood pressure response to handgrip⁶¹. In a further study, they found evidences of subclinical autonomic neuropathy in 17 of 34 hypoxemic COPD patients. Subclinical autonomic neuropathy was defined as a total score of 4 or more after the 5 following tests (each scored 0 if

normal, 1 if borderline and 2 if abnormal): heart rate response to 1) Valsalva, 2) deep breathing or 3) standing, or 4) blood pressure response to standing or 5) handgrip. Results of this study are summarized in Table 3. Patients with hypoxemic COPD, and particularly those with a parasympathetic autonomic neuropathy, had a prolonged QT_c interval. This was associated with an increased mortality risk. Prolongation of QT_c was a better predictor of death than the presence of autonomic neuropathy, edema, hypoxemia, hypercapnia or impairment in spirometry⁴⁰.

Sakamaki et al. compared left ventricular sympathetic nervous function using ¹²³I-MIBG imaging between 27 patients with COPD and 7 control subjects. The cardiac to mediastinal activity ratio 4 hours after injection of ¹²³I-MIBG was lower in patients with COPD than in controls (1.98 ± 0.62 vs 2.49 ± 0.16, p<0.05). Furthermore, the ¹²³I-MIBG washout rate^{##} was almost doubled in patients with COPD compared with controls (44.1 ± 14.9% vs 22.3 ± 3.9%, p<0.01). Plasma norepinephrine concentrations were also found to be higher in patients with COPD than in controls (449 ± 197 pg/mL vs 69 ± 32 pg/mL, p<0.01). The authors concluded that the cardiac sympathetic nervous system was impaired in patients with COPD as a result of generalized sympathetic overactivity⁶³.

Proposed pathophysiological mechanisms

Sympathovagal imbalance due to increased airway resistance

Patients with COPD show an increased airway resistance compared with normal subjects. This leads to an increased work of breathing, which could affect autonomic nervous function even in the absence of any hypoxic neural damage⁶², as airway tone is modulated by the sympathetic and parasympathetic nervous systems. According to this hypothesis, sympathovagal imbalance (increased sympathetic modulation and decreased parasympathetic modulation) would facilitate breathing in patients with COPD.

^{##} ¹²³I-MIBG washout rate: percentage of ¹²³I-MIBG disappeared 4 hours after injection.

Hypoxemia

Although cardiac autonomic dysfunction has been reported in normoxemic patients with COPD⁶², its prevalence is increased by hypoxemia. Chronically hypoxemic patients ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg) have a high incidence of peripheral neuropathy based on electromyographic⁹⁴ and neurological, neurophysiological and neuropathological studies⁹⁵. The high neural metabolic activity could explain the nerves susceptibility to hypoxemia⁶¹.

Whether oxygen supplementation improves cardiac autonomic modulation or not is still debated. Stewart et al. found no effect of short-term correction of hypoxemia (oxygen 2 L/min during 1 hour) on autonomic nerve function⁶¹. Hjalmarsen et al. also failed to show improvement in autonomic nerve function after short-term oxygen therapy (oxygen 2.5 L/min during 24 hours). Conversely, autonomic modulation with short-term oxygen supplementation has been reported in two studies (Bartels et al.^{91:96}, Scalvini et al.⁹¹). It is likely that longer duration of oxygen therapy would be necessary to fully reverse the neurological abnormalities associated with chronic hypoxemia.

Pharmacological treatment in COPD

Anticholinergics and β_2 -agonists, the most commonly used drugs in the treatment of COPD, may theoretically alter the autonomic nervous balance in this disease.

Autonomic control of the cardiovascular system (in 12 healthy young men) was not altered after inhalation of albuterol (400 μg) and ipratropium bromide (80 μg)⁹⁷. Similar results were observed in 31 asthmatic subjects aged 18 to 40 years old in whom ipratropium bromide (2 metered-dose inhalations) had no significant effect on cardiac vagal tone⁹⁸. However, these results were documented in subjects younger than the typical COPD patient.

An increased risk of death or near death from asthma has been associated with the regular use of inhaled β_2 -agonists⁹⁹. Although this association remains controversial, it has been established that even β_2 -selective agents – particularly fenoterol – cause increased heart rate and increased QT_c intervals¹⁰⁰. In asthmatic patients, a case-control study also observed an association between prescription of ipratropium and deaths from asthma, COPD and cardiovascular disease¹⁰¹.

The effects of inhaled bronchodilators on the cardiac autonomic function of patients with COPD have not been extensively studied. In COPD patients with pre-existing arrhythmias and hypoxemia, 24 µg formoterol significantly increased heart rate relatively to lower dose formoterol (12 µg), salmeterol (50 µg) or placebo¹⁰². In hypoxemic COPD patients, Stewart et al. reported no difference in the autonomic tests following inhalation of 5 mg terbutaline or 500 µg ipratropium bromide⁶¹. Hypoxemia may enhance the cardiotoxic effects of β_2 -agonists¹⁰³. Indeed, in healthy subjects placed under normoxemic and hypoxic conditions, intravenous salbutamol lead to increased heart rate¹⁰⁴ and the chronotropic and electrophysiological effects of fenoterol were enhanced¹⁰⁵.

To this date, the effects of inhaled anticholinergic and β_2 -agonist medication on the cardiac autonomic nervous function are inconclusive, and they should be assessed more thoroughly in patients with COPD.

Conclusion

Cardiac autonomic dysfunction is often encountered in COPD patients. This may have important clinical implications, including a worsen survival. Assessment of cardiac autonomic dysfunction is possible through various tests, but none have been validated for the purpose of evaluating COPD patients. Furthermore, many of these tests are cumbersome.

Cardiac autonomic dysfunction should be studied more thoroughly in COPD to better understand its pathophysiology and its clinical relevance. It will be necessary to develop easy and valid tests of cardiac autonomic function in these patients as it may have important prognostic implication.

Chapitre 3 – Récupération de la fréquence cardiaque après un exercice et mortalité dans la maladie pulmonaire obstructive chronique

Résumé

Introduction. Un retard de récupération de la fréquence cardiaque (RFC = fréquence cardiaque (FC) à l'effort maximal - FC 1 minute plus tard) reflète une dysfonction cardiaque autonome, associée à un mauvais pronostic.

Objectifs. Comparer la RFC de patients MPOC à celle de témoins; comparer la survie de patients MPOC selon leur RFC.

Méthodes et résultats. La RFC de 147 patients MPOC ($65,1 \pm 9,1$ ans, moyenne \pm ÉT, 42 femmes/105 hommes, volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS): 42 ± 15 % prédite) était comparée à celle de 25 témoins ($61,6 \pm 4,5$ ans, 5 femmes/20 hommes, VEMS: 100 ± 14 % prédite) après un exercice maximal (RFC: 11 ± 9 vs 19 ± 9 battements, $p < 0,0001$). Au cours d'un suivi moyen de $43,1 \pm 22,0$ mois, 32 patients MPOC sont décédés. Une RFC anormale (≤ 14 battements) était associée à un risque de mortalité de 5,12, IC 95 % [1,54-17,00].

Conclusions. Les patients MPOC ont une RFC inférieure aux témoins, et leur survie est raccourcie en présence d'une RFC anormale.

Ce chapitre reproduit l'article *Post-Exercise Heart Rate Recovery and Mortality in COPD*, accepté pour publication dans *Respiratory Medicine*.

2004/11/08

**POST-EXERCISE HEART RATE RECOVERY AND MORTALITY
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Authors : Miriam Lacasse; François Maltais, MD¹; Paul Poirier, MD, PhD, FACC²; Yves Lacasse, MD, MSc²; Karine Marquis, MSc; Jean Jobin, PhD; Pierre LeBlanc, MD.

From: Centre de recherche, Hôpital Laval, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de l'Université Laval, Québec, Canada. ¹F. Maltais is a research scholar of the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec*. ²P. Poirier and Y. Lacasse are clinician-scientists of the *Fonds de la Recherche en Santé du Québec*.

Brief title: Heart rate recovery & COPD mortality

Descriptor number: 146. Exercise

Total word count: 3456 words

Address of correspondence: François Maltais, MD
Centre de Pneumologie, Hôpital Laval
2725, chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy, Québec, Canada
G1V 4G5
Tel: 418-656-4747
Fax: 418-656-4762
E-mail: francois.maltais@med.ulaval.ca

This work has been supported in part by the Rx&D Health Research Foundation and the Canadian Institutes of Health Research.

Abstract

Abnormal heart rate recovery after exercise, a marker of cardiac autonomic dysfunction, is associated with poor prognosis in various populations. As chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with cardiac autonomic dysfunction, we tested the hypothesis that patients with COPD have a lower heart rate recovery than healthy people, and evaluated whether a delay in heart rate recovery is associated with an increased risk of mortality in COPD. The records of 147 COPD patients were reviewed (65.1 ± 9.1 years, mean \pm SD, 42 women/105 men, forced expiratory volume in one second (FEV₁): 42 ± 15 % predicted) and compared to 25 healthy subjects (61.6 ± 4.5 years, 5 women/20 men, FEV₁: 100 ± 14 % predicted) during recovery after an exercise test. Heart rate was measured at peak exercise and at 1-minute recovery, the difference between the two being defined as heart rate recovery (11 ± 9 beats in COPD patients vs 20 ± 9 beats in healthy subjects, $p < 0.0001$). During a mean follow-up of 43.1 ± 22.0 months, 32 patients died. Abnormal heart rate recovery (≤ 14 beats) was a strong predictor of mortality in COPD patients (adjusted hazard ratio: 5.12, 95 % CI [1.54-17.00]). In conclusion, COPD patients have a lower heart rate recovery than healthy subjects, and have a worse prognosis when presenting abnormal heart rate recovery.

Key words: COPD, survival, autonomic dysfunction

Introduction

Cardiac autonomic dysfunction has been documented in patients with chronic heart failure (1), diabetes (2), sleep apnea (3) and obesity (4). Autonomic dysfunction is thought to impact directly the natural evolution of these diseases. For instance, in chronic heart failure, reduced cardiac parasympathetic activity has been associated with worsening in left ventricular systolic function, ventricular arrhythmias, and poor prognosis (5).

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major health problem in developed countries. In 2000, it was the fourth leading cause of death in the United States (6), and its prevalence is still increasing (7). The main predictor of mortality in COPD is a low forced expiratory volume in one second (FEV₁) value. Other prognostic markers in patients with COPD are age, exercise capacity, resting heart rate (8), body weight (9) and muscle mass (10). Compared to smokers with normal lung function, those who developed COPD are at increased risk of cardiovascular disease. Interestingly, a low FEV₁ is a strong predictor of all cause mortality and of mortality from ischemic heart disease (11). The presence of low grade systemic inflammation in COPD has recently been proposed as a possible explanation for the increased risk of cardiovascular disease in this condition (12).

Cardiac autonomic dysfunction has recently been observed in COPD, as evidenced by a decreased heart rate response to Valsalva maneuver and to standing (13), a decreased heart rate variability (14), a prolonged QT_c interval (15) and an abnormality of left ventricular sympathetic nervous function (16). We therefore speculated that an abnormal cardiac autonomic function, as in other chronic diseases, may contribute to increase mortality in COPD.

In clinical practice, cardiac autonomic function is not commonly evaluated in patients with COPD, since the evaluating tools are not totally standardized, tedious or not readily available. Interestingly, heart rate recovery (HRR) immediately after exercise, which is commonly monitored in the exercise laboratory, has been recently used as a marker of the cardiac autonomic function and is a powerful predictor of mortality in various populations (17-21), independent of workload and of changes in heart rate during exercise (18). In a recent study, HRR has been found to be delayed in patients with abnormal spirometry,

most of whom had COPD (22). In that study however, a possible link between HRR and survival was not assessed.

The aims of this study were therefore to evaluate: 1) whether HRR is lower in COPD patients than in healthy subjects and, 2) if a delayed HRR following exercise is associated with increased mortality in patients with COPD.

Methods

Subjects

This is a retrospective study in which the records of the 208 COPD patients who were evaluated in our research exercise laboratory between April 1994 and September 2000 were initially reviewed. Among them, those who met the following inclusion criteria were considered as potential participants: 1) diagnosis of COPD, based on current or past smoking history, clinical evaluation, and pulmonary function tests (23), 2) maximal exercise test performed in the exercise physiology laboratory of our research center, 3) clinically stable at the time of the exercise test without symptomatic cardiovascular disease, uncontrolled hypertension ($\geq 160/100$), neurological, or any other conditions that could impair capacity to perform the exercise test or increase short-term mortality. Patients were excluded if exercise and recovery heart rate data were incomplete (because of technical reasons making monitoring unavailable during the whole one-minute recovery) or if cardiac arrhythmias impaired the interpretation of HRR. Finally, 147 patients were deemed eligible to this study.

In order to compare HRR between healthy people and COPD patients, 25 healthy subjects were also recruited to perform the exercise test, but they were not followed-up afterwards.

The consent to use this information in the present study was granted by the local ethics committee.

Protocol

Pulmonary function tests. Standard pulmonary function tests including spirometry and lung volumes were obtained according to previously described guidelines (23), and compared to normal values published by Knudson (24) and Goldman and Becklake (25).

Exercise test. After 3-5 minutes of rest, a progressive symptom-limited stepwise exercise test was performed on a cycle ergometer. Each exercise step lasted 1 minute; 10-watt and 20-watt increments were used in COPD and healthy subjects, respectively. After exercise, a cool-down period during which patients cycled against a reduced work rate was allowed. Heart rate was monitored continuously during pre-exercise (while seated on the ergocycle), exercise and recovery with an electrocardiogram (Quinton Q4500, Bothell, WA, USA). The mean values of oxygen uptake ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide excretion ($\dot{V}CO_2$) and ventilation (\dot{V}_E) were obtained at rest, at peak exercise and after 1-minute recovery (mean of the last 15 seconds in each period). In most patients, resting PaO₂ and PaCO₂ were measured with a blood gas machine (AVL 995, AVL Scientific Corp, Roswell, Georgia).

Heart rate recovery. HRR was defined as the difference between heart rate at peak exercise and at one minute into the recovery period.

Survival status. The medical chart of each patient was carefully reviewed. The survival status and the date and cause of death were noted when available. When it could not be established from the medical chart, the information was obtained from the *Institut de la statistique du Québec*, an organization recording all deaths in the province of Quebec.

Statistical analysis. Descriptive parameters were used to describe the study population at baseline, and data were compared using t tests or Mann-Whitney rank sum test and Fischer's exact test. Age, the only non disease-related personal characteristic that was different between the two groups, was used as a covariate in the analysis. The threshold used to dichotomize abnormal from normal HRR was based on the lower limit of the 95 % confidence interval of HRR in healthy subjects. We then conducted univariate analyses based on the Cox proportional hazards model using each of the potential predictors of mortality in patients with COPD as independent variables (age, gender, body mass index, FEV₁, resting PaO₂, resting PaCO₂, peak work capacity, resting heart rate, abnormal HRR,

known coronary artery disease, and drug regimen) and the survival status as the dependent variable. Independent variables that were associated with mortality in the univariate analyses ($p < 0.15$) were then incorporated into a multivariate analysis also based on the Cox proportional hazards model. Correlations were established using the Pearson product moment. Statistical significance was set at two-tailed 0.05 level. Analyses were performed using SAS software, release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and Sigma Stat 2.03 (Chicago, IL, USA).

Results

Subject characteristics

The demographic, anthropometric, pulmonary function and exercise characteristics of COPD patients and healthy subjects are presented in Table 1.

COPD patients were on standard bronchodilator therapy and most were also on inhaled corticosteroid therapy. Some patients also used verapamil, diltiazem or digoxin to treat high blood pressure, coronary artery disease or arrhythmias. The percentage of patients using each drug is shown in Table 2. The pharmacological regimen was continued on the morning of the test.

The mean follow-up duration was 43.1 ± 22.0 months up to May 2001 (range=1.7 to 86.0 months). Thirty-two deaths occurred during this period, representing a mortality rate of 22 %. The causes of death were the following: end-stage COPD ($n=14$), ischemic heart disease ($n=5$), cancer ($n=7$, including 2 deaths due to lung cancer), cerebral hemorrhage ($n=1$), other causes ($n=5$). The demographic, anthropometric, pulmonary function and exercise characteristics of COPD patients who survived and of those who did not are presented in Table 3.

Heart rate recovery: healthy subjects versus COPD patients

As the 95 % confidence interval of HRR in healthy subjects was 15-24 beats, the threshold for abnormal HRR was then established at 14 beats; thus a HRR ≤ 14 beats was considered abnormal.

HRR was significantly lower in patients with COPD, and the difference persisted after adjustment for age (COPD: 11 ± 9 beats; healthy subjects: 19 ± 9 beats, $p < 0.0001$). Moreover, 66 % of COPD patients had a HRR ≤ 14 beats compared to 24 % of healthy subjects.

There was no significant correlation between HRR and FEV₁ in healthy subjects but there was a weak correlation in COPD patients ($r = 0.17$, $p = 0.047$). In healthy subjects, HRR correlated with peak heart rate ($r = 0.40$; $p = 0.0495$) but not with peak work capacity ($r = 0.20$; $p = 0.34$). In COPD patients, HRR moderately correlated with peak work capacity ($r = 0.37$; $p < 0.0001$), resting heart rate ($r = -0.31$; $p = 0.0002$) and peak heart rate ($r = 0.26$; $p = 0.002$). In COPD, HRR did not correlate with PaO₂ ($r = 0.09$; $p = 0.31$).

Heart rate recovery and mortality in COPD patients

COPD patients were dichotomized according to their HRR: normal (HRR > 14 beats) and abnormal (HRR ≤ 14 beats). Among the 32 patients who died during follow-up, 29 (91 %) had an abnormal HRR. The characteristics of the two groups are shown in Table 4.

Variables that were statistically associated with mortality in the univariate analysis with a $p < 0.15$ were FEV₁, HRR, resting PaO₂, peak work rate, resting heart rate, age, and resting PaCO₂ (Table 5).

A stepwise regression analysis found FEV₁ as the major predictor of mortality (hazard ratio: 0.95, 95 % confidence interval [0.91-0.98], $p = 0.005$). The hazard ratio value being lower than 1 indicates that a greater FEV₁ is protective against mortality.

Abnormal HRR, the only other significant covariate in the Cox regression model, was associated with a 5.12 fold increase in mortality when compared to patients with normal HRR (95 % confidence interval [1.54-17.00], $p = 0.008$) (Table 6). Patients presenting both an abnormal HRR and FEV₁ < 50 % had a worse prognosis compared to those with a

normal HRR and $FEV_1 < 50\%$ ($p=0.0008$), and those with normal HRR and $FEV_1 \geq 50\%$ ($p=0.009$). Survival curves of patients with abnormal HRR and those with normal HRR were significantly different (Figure 1), even when adjusted for FEV_1 (Figure 2).

The association between various cut off points to define an abnormal HRR and mortality was also evaluated. Although the best cut off point for HRR in the present study was 14, a strong association between an abnormal HRR and mortality in the Cox regression model was still evident when using all HRR thresholds between 12 and 16: (12: hazard ratio: 2.54, 95 % confidence interval [1.08-5.98], $p=0.02$; 13: hazard ratio: 3.94, 95 % confidence interval [1.36-11.37], $p=0.03$; 15: hazard ratio: 3.85, 95 % confidence interval [1.16-12.79], $p=0.009$; 16: hazard ratio: 2.98, 95 % confidence interval [0.90-9.87], $p=0.04$).

To evaluate whether certain personal characteristics (known coronary artery disease; use of verapamil, diltiazem or digoxin; use of bronchodilators) could explain the increased mortality rate in patients with an abnormal HRR, a number of subgroup analyses were performed. The presence of known coronary artery disease (CAD) (angina, myocardial infarction, angioplasty or coronary artery bypass grafting) in 37 patients could not explain the increased mortality rate associated with abnormal HRR. First, the proportion of alive or dead patients who had a known CAD was similar. Second, known coronary artery disease was not a significant predictor of mortality in the univariate analysis (Table 5). Third, an abnormal HRR still predicted mortality when CAD patients were excluded from the analysis (hazard ratio: 5.92, 95 % confidence interval [1.74-20.00], $p=0.004$). Patients using verapamil, diltiazem and digoxin ($n=27$) were compared with non users: there was no significant difference in age, gender, FEV_1 , peak work capacity, resting heart rate and number of deaths between the two groups (Table 7). HRR tended to be lower in users (8 ± 6 vs 11 ± 10 beats, $p=0.05$), but survival curves did not differ significantly between the two groups ($p=0.25$). Moreover, HRR was still a predictor of mortality when analyzing only non users (adjusted hazard ratio: 4.40, 95 % confidence interval [1.29-15.01], $p=0.02$). Bronchodilators (short and long acting β_2 -agonists and theophylline) and inhaled corticosteroids had no significant impact on mortality or HRR, except for anticholinergics, which were associated with a lower HRR only in the univariate analysis (users: 9 ± 9 beats; non users: 13 ± 10 beats; $p=0.01$). Nevertheless, anticholinergic use was not significantly different between patients with normal and abnormal HRR.

Discussion

The present study confirms the recently reported finding that in patients with abnormal spirometry, HRR after exercise is slower than in healthy subjects. Our study further extends this notion by showing that an abnormal HRR is associated with increased mortality rate in COPD.

HRR following exercise, an easily measurable parameter during an exercise test, is thought to be mediated mostly by the reactivation of the parasympathetic nervous system (18;26), a decreased HRR thus reflecting a lower parasympathetic activity. It is also less cumbersome than most other tests assessing parasympathetic nervous function, such as heart rate response to Valsalva maneuver, heart rate variation during deep breathing and heart rate response to standing (27). Physicians will also find it easier to interpret than heart rate variability recordings.

Using a HRR cut off point of 12 as previously proposed (18), Seshadri et al. reported that a low FEV₁ was associated with an abnormal HRR in patients with either obstructive or restrictive ventilatory defect (22). However, the potential prognostic implication of this finding was not addressed by these authors. In the present study, we intended to evaluate the HRR specifically in patients with COPD and to assess the prognostic implication of a low HRR in this population. Despite differences in the study population and in the cut off used to define an abnormally low HRR, Seshadri's conclusion and ours are strikingly similar in showing that an abnormal HRR is a common finding in advanced COPD.

An important implication of our results is that a delayed HRR is associated with poorer prognosis in COPD. The most common cause of mortality in the present study was end-stage COPD; this is not unexpected given that our patients had on average severe airflow obstruction (mean FEV₁ of 42 % predicted value). The number of cardiovascular deaths in this study was too small to determine whether an abnormal HRR could also predict cardiovascular diseases-related mortality in COPD. Nevertheless, our data suggest that an abnormal HRR may be useful in the clinical assessment of patients with COPD since it is associated with all-cause mortality. It should also be noted that cardiovascular disease is a more prevalent cause of mortality than respiratory failure in patient with mild to

moderate COPD (28;29) and that the presence of COPD in itself is a risk factor for cardiovascular disease independent from the smoking history (11;12). It is therefore tempting to speculate that the assessment of cardiac autonomic function could be particularly useful in this category of COPD.

Pathophysiological mechanisms of cardiac autonomic dysfunction

Although our study was not designed to address the origins of this reduced vagal activity, several mechanisms have been put forward to explain autonomic dysfunction in COPD. Cardiac autonomic dysfunction in COPD may either be due to a decreased parasympathetic activity (13;15;30), an increased sympathetic activity (16) or a combination of both.

In patients with COPD, increased airway resistance and work of breathing has been proposed as a mechanism explaining the autonomic nervous dysfunction (14). According to this hypothesis, sympathovagal imbalance (increased sympathetic tone and decreased parasympathetic tone) would facilitate breathing in COPD patients, promoting bigger airway caliber. However, there is a price to pay for this: autonomic imbalance may lead to greater mortality risk in COPD by contributing to the development of cardiac arrhythmias (31), the wasting process (10) and possibly the altered cardiac function. Hypoxemia, a well recognized cause of peripheral neuropathy (32), also influences parasympathetic function. However, as exemplified by our study, in which most patients were normoxemic at rest and where we found no correlation between HRR and resting PaO₂, hypoxemia is not the sole factor explaining autonomic dysfunction in COPD. Finally, the use of inhaled ipratropium bromide, a parasympatholytic drug, could explain partly the occurrence of autonomic dysfunction in COPD as evidenced by a delayed HRR in patients with COPD. Systemic absorption of ipratropium has the potential to inhibit initial HRR, as suggested by our results (lower HRR in anticholinergic users). However, no change in the autonomic function after anticholinergic inhalation has been reported in healthy subjects (33) or asthmatic adults (34), although admittedly these results were obtained in younger subjects than those involved in the present study. Furthermore, the Lung Health Study I failed to show a statistically significant association between ipratropium and mortality in COPD despite following a large group of patients for a relatively long period of time (28;29).

Methodological considerations

Based on the lower limit of the 95 % confidence interval of HRR in healthy subjects, we defined HRR as abnormal when it was ≤ 14 beats. This threshold has a strong physiological and statistical rationale. First, it is consistent with a previously published study in which cut off points of 12 to 18 beats have been validated as significant predictors of mortality (21). Second, we also used a statistical model to determine the best cut off point to predict mortality (change-point model for hazard function as proposed by Muller and Wang (35)). With this method, the maximum likelihood ratio chi-square value is used to estimate the value where there is a shift in the hazard function. The threshold that provided the strongest association with mortality was a HRR of 14 beats, also corresponding to the lower limit of the 95 % confidence interval in healthy subjects. Furthermore, the validity of the association between a low HRR and mortality in COPD was reinforced by the fact that all HRR thresholds between 12 and 16 beats were significant predictors of mortality.

To our knowledge, even if verapamil, diltiazem and digoxin are known to reduce heart rate, their effects on HRR have never been reported. The tendency of patients using these drugs to have a lower HRR is probably not clinically relevant since on average, HRR was abnormal (≤ 14 beats) in both users and non users. Finally, HRR was still an independent predictor of mortality even after analyzing only patients who did not use these drugs.

There are discrepancies between our results and Volterrani et al's finding of an increased parasympathetic activity in COPD patients (14). In their study, parasympathetic tone was evaluated from heart rate variability during controlled breathing at 15 breaths/minute, a non physiologic breathing pattern, particularly in patients with COPD. Furthermore, the patients in that study were withdrawn from treatment with aminophylline, prednisone and β_2 -agonists 24 hours before the study and may thus have demonstrated some reflex withdrawal effects (36).

Apart from parasympathetic tone, breathing pattern may also influence HRR. Breathing at high lung volume (hyperinflation) coupled with increased pleural deflection during inspiration could be expected to slow down HRR (37). Although it would be extremely difficult to design an experiment to perfectly control the potential impact of breathing pattern and operating lung volume on HRR in COPD, the absence of difference in

breathing patterns at one minute post exercise (respiratory rate, ventilation and tidal volume) in patients with normal and abnormal HRR suggests that these variables are not the main mechanism explaining a low HRR in our patients.

Correlation analyses never prove causality. Since functional status is also an important determinant of survival in COPD, it was important to ensure that HRR was independent from peak exercise capacity. In this regard, Imai et al. found that HRR 30 seconds after peak exercise (vagally mediated) was nearly independent of exercise intensity, but that HRR 2 minutes after peak exercise largely depended on the exercise workload (26). However, Cole et al. found that a decrease in exercise capacity (assessed in METs) was an independent predictor of HRR. In our study, no significant relationship was found between HRR and peak work capacity in healthy subjects. The correlation between these parameters in COPD patients was weak, peak work capacity explaining only 13 % of the variance in HRR. Based on this, abnormal HRR in our patients did not seem to be mediated mostly by peak exercise capacity.

Although low body weight may predict to some extent mortality in COPD, we have recently shown that it is the loss in muscle mass that explains the association between low body weight and poor survival (10). Given that muscle wasting can occur independently from body weight loss in patients with COPD (38) we speculate that the lack of association between body mass index and survival in our study could be related to some disparity between body weight and muscle mass. Unfortunately, muscle mass was not directly assessed in this cohort of patients.

In conclusion, a low HRR is a common finding in COPD patients and is associated with decreased survival in these individuals. HRR may thus represent an easily measurable prognostic marker in COPD. The present study provides a strong basis to undertake a prospective validation of these results.

Acknowledgements

The authors thank Gaétan Daigle and Serge Simard for the statistical analysis, Marthe Bélanger, Marie-Josée Breton and Mariève Doucet for their technical assistance, and Drs Gilles Dagenais and Bruno Raby for helpful comments on the manuscript.

References

- (1) Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98:1510-1516.
- (2) Poirier P, Bogaty P, Philippon F, Garneau C, Fortin C, Dumesnil JG. Preclinical diabetic cardiomyopathy: relation of left ventricular dysfunction to cardiac autonomic neuropathy in men with uncomplicated well-controlled type 2 diabetes. *Metabolism* 2003; 52:1056-1061.
- (3) Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 2000; 20:234-241.
- (4) Poirier P, Hernandez NL, Weil KM, Shepard TJ, Eckel RH. Impact of diet-induced weight loss on the cardiac autonomic nervous function in severe obesity. *Obes Res* 2003; 11:1040-1047.
- (5) Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald TM, Neilson JM, Ewing.D.J. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J* 1992; 67:482-485.
- (6) Morbidity & mortality: 2002 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. U.S. Department of Health and Public Services. www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm 2002.
- (7) Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274:740-743.
- (8) Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:14-20.
- (9) Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-1438.
- (10) Marquis K, Debigaré R, LeBlanc P et al. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:809-813.
- (11) Hole DJ, Watt GCM, 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. *Br Med J* 1996; 313:711-715.
- (12) Sin DD, Man SFP. 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; 107:1514-1519.
- (13) Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4:1207-1214.
 - (14) Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106:1432-1437.
 - (15) Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1995; 89:79-84.
 - (16) Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, Kyotani S, Nakanishi N, Ishida Y. Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest* 1999; 116:1575-1581.
 - (17) Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2052-2057.
 - (18) Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351-1357.
 - (19) Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000; 132:552-555.
 - (20) Nissinen SI, Makikallio TH, Seppanen T et al. Heart rate recovery after exercise as a predictor of mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:711-714.
 - (21) Shetler K, Marcus R, Froelicher VF et al. Heart rate recovery: validation and methodological issues. *Am J Coll Cardiol* 2001; 38:1980-1987.
 - (22) Seshadri N, Gildea TR, McCarthy K, Pothier C, Kavuru MS, Lauer MS. Association of an abnormal exercise heart rate recovery with pulmonary function abnormalities. *Chest* 2004; 125:1286-1291.
 - (23) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-244.
 - (24) Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:587-600.

- (25) Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests: normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959; 79:454-467.
- (26) Imai K, Sato H, Hori M et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1529-1535.
- (27) Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285:916-918.
- (28) Anthonisen NR, Connett JE, Enright P, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333-339.
- (29) Zielinski J, MacNee W, Wedzicha JA et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:43-47.
- (30) Hjalmsen A, Aasebo U, Aleksandersen G, Jorde R. Cardiovascular responses to tests for autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without continuous long-term oxygen therapy. *J Auton Nerv Syst* 1996; 60:169-174.
- (31) Yildiz P, Tukek T, Akkaya V et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002; 122:2055-2061.
- (32) Stewart AG, Marsh F, Waterhouse JC, Howard P. Autonomic nerve dysfunction in COPD as assessed by acetylcholine sweat-spot test. *Eur Respir J* 1994; 7:1090-1095.
- (33) Dagnone AJ, Parlow JL. Effects of inhaled albuterol and ipratropium bromide on autonomic control of the cardiovascular system. *Chest* 1997; 111:1514-1518.
- (34) Lehrer PM, Hochron SM, Rausch L, Carr R. Effects of aerosol ipratropium bromide on cardiac vagal tone. *Chest* 1994; 105:1701-1704.
- (35) Muller HG, Wang JL. Estimation in change-point models for hazard functions. In: Carlstein E, Muller HG, Siegmund D, editors. *Change-point problems*. Hayward, CA: Institute of Mathematical Statistics, 1994: 224-241.
- (36) Stein PK, Nelson P, Rottman JN et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1998; 113:327-333.
- (37) Lloyd TC. Mechanical heart-lung interactions. In: Scharf SM, Cassidy SS, editors. *Heart-lung interactions in health and disease*. New York: Dekker, 1989: 309-336.
- (38) Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans MC, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EFM. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1151-1156.

Figure Legends

Figure 1 – Survival curves of COPD patients with normal and abnormal heart rate recovery. Survival curves based on the Cox proportional hazard model and adjusted for forced expiratory volume in one second (FEV_1) for patients with normal or abnormal heart rate recovery. Survival was significantly different between the two groups.

Figure 2 – Survival curves of COPD patients according to heart rate recovery and forced expiratory volume in one second. Survival curves based on the Kaplan-Meier model for patients with normal or abnormal heart rate recovery. Patients with abnormal heart rate recovery (HRR) and forced expiratory volume in one second (FEV_1) <50 % of predicted value showed a significantly worse survival when compared to those with normal HRR who presented a FEV_1 <50 % or \geq 50 % of predicted value.

Table 1 – Characteristics of COPD patients and healthy subjects

	COPD patients (n = 147)	Healthy subjects (n = 25)	p Value
Age, years	65.1 ± 9.1	61.6 ± 4.5	0.004
Gender, F/M	42/105	5/20	0.47
Height, m	1.64 ± 0.09	1.71 ± 0.07	0.0004
Weight, kg	69.5 ± 16.6	78.5 ± 11.6	0.01
BMI, kg/m ²	25.6 ± 5.8	26.9 ± 4.1	0.31
FEV ₁ , % predicted	42 ± 15	100 ± 14	<0.0001
Resting PaO ₂ , mmHg*	82 ± 12	98 ± 9	<0.0001
Resting PaCO ₂ , mmHg*	43 ± 6	38 ± 3	0.009
Resting heart rate, bpm	85 ± 17	76 ± 13	0.01
Peak work capacity, % predicted	44 ± 20	111 ± 22	<0.0001
Peak METs	4.0 ± 1.3	6.7 ± 2.4	<0.0001
Peak $\dot{V}O_2$, L/min [†]	1.00 ± 0.43	1.93 ± 0.59	<0.0001
Peak $\dot{V}CO_2$, L/min [†]	0.94 ± 0.44	2.40 ± 0.70	<0.0001
Peak \dot{V}_E , L/min [†]	37.4 ± 14.9	78.0 ± 26.4	<0.0001
Resting tidal volume (L)	0.637 ± 0.246	N/A	
Peak tidal volume (L)	1.081 ± 0.348	N/A	
Tidal volume at 1 minute recovery (L)	1.121 ± 0.353	N/A	
Heart rate recovery, beats	11 ± 9	20±9	<0.0001
Abnormal HRR (≤14 beats), n(%)	97 (66)	6 (24)	<0.0001
Deaths, n (%)	32 (22)	N/A	

Continuous variables are presented as the means ± SD; categorical variables are presented as n (%) of patients. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; PaO₂: oxygen arterial pressure; PaCO₂: carbon dioxide arterial pressure; bpm: beats per minute; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide output; \dot{V}_E : ventilation; HRR: heart rate recovery.

*Obtained in 127 COPD patients and 14 healthy subjects, respectively. †Obtained in 143 COPD patients.

Table 2 – COPD pharmacological regimen and medication that could influence heart rate

Drug	Percentage of users
Short-acting β_2 -agonists	88
Long-acting β_2 -agonists	23
Ipratropium bromide	65
Theophylline	29
Inhaled corticosteroids	64
Verapamil	5
Diltiazem	11
Digoxin	4

Table 3 – Characteristics of alive vs dead COPD patients

	Alive (n = 115)	Dead (n = 32)	p Value
Age, years	64.6 ± 9.3	66.6 ± 8.5	0.33
Gender, F/M	31/84	11/21	0.51
Height, m	1.65 ± 0.09	1.62 ± 0.09	0.08
Weight, kg	70.6 ± 16.1	65.6 ± 17.8	0.13
BMI, kg/m ²	25.8 ± 5.6	24.9 ± 6.3	0.24
FEV ₁ , % predicted	45 ± 15	32 ± 11	<0.0001
Resting PaO ₂ , mmHg*	83 ± 12	78 ± 13	0.06
Resting PaCO ₂ , mmHg*	41 ± 5	47 ± 7	<0.001
Resting heart rate, bpm	84 ± 15	91 ± 20	0.02
Peak work capacity, % predicted	47 ± 21	37 ± 16	0.02
Peak METs	4.1 ± 1.2	3.7 ± 1.4	0.083
Peak $\dot{V}O_2$, L/min [†]	1.03 ± 0.41	0.88 ± 0.51	0.10
Peak $\dot{V}CO_2$, L/min [†]	0.99 ± 0.45	0.77 ± 0.32	0.02
Heart rate recovery, beats	11 ± 10	8 ± 6	0.021
Abnormal HRR (≤14 beats), n(%)	68 (59)	29 (91)	0.0006
Known coronary artery disease, n (%)	28 (24)	9 (28)	0.837

Continuous variables are presented as the means ± SD; categorical variables are presented as n (%) of patients. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; PaO₂: oxygen arterial pressure; PaCO₂: carbon dioxide arterial pressure; bpm: beats per minute; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide output; HRR: heart rate recovery. *Obtained in 127 COPD patients. †Obtained in 143 COPD patients.

Table 4 – Comparison between COPD patients with normal and abnormal heart rate recovery

	Abnormal (≤ 14 beats) (n=97)	Normal (> 14 beats) (n=50)	P Value
Age, years	66.6 \pm 7.8	62.1 \pm 10.8	0.015
Gender, F/M	23/74	19/31	0.084
BMI, kg/m ²	25.5 \pm 5.7	25.9 \pm 5.9	0.709
FEV ₁ , % predicted	40 \pm 15	46 \pm 15	0.019
Resting PaO ₂ , mmHg*	81 \pm 12	83 \pm 13	0.304
Resting PaCO ₂ , mmHg*	43 \pm 6	42 \pm 7	0.313
Peak work capacity, % predicted	42 \pm 20	50 \pm 21	0.024
Breathing pattern			
Resting respiratory rate (br/m)	22 \pm 5	20 \pm 5	0.062
Resting ventilation (L/min)	12.7 \pm 3.1	12.7 \pm 4.1	0.927
Resting tidal volume (L)	0.609 \pm 0.215	0.679 \pm 0.285	0.201
Peak respiratory rate (br/m)	35 \pm 8	35 \pm 7	0.868
Peak ventilation (L/min)	35.6 \pm 14.2	40.1 \pm 14.1	0.144
Peak tidal volume (L)	1.019 \pm 0.303	1.119 \pm 0.393	0.034
Respiratory rate at 1 minute recovery (br/m)	29 \pm 5	30 \pm 5	0.380
Ventilation at 1 minute recovery (L/min)	31.1 \pm 11.0	34.1 \pm 11.5	0.205
Tidal volume at 1 minute recovery (L)	1.088 \pm 0.326	1.170 \pm 0.391	0.282
Resting heart rate, bpm	89 \pm 17	79 \pm 13	0.0003
Heart rate recovery, beats	6 \pm 6	20 \pm 5	0.001
Death, n (%)	29 (30)	3 (6)	0.0006

Continuous variables are presented as the means \pm SD; categorical variables are presented as n (%) of patients. BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; PaO₂: oxygen arterial pressure; PaCO₂: carbon dioxide arterial pressure; bpm: beats per minute; br/m: breaths per minute. Obtained in 86 and 41 patients with abnormal and normal heart rate recovery, respectively.

Table 5 – Predictors of mortality: univariate analysis

	Hazard Ratio	95 % Confidence Interval	p Value (Likelihood Ratio)
Gender, M	0.796	0.383-1.656	0.55
FEV ₁ , % predicted	0.940	0.907-0.974	0.0001
Abnormal heart rate recovery, beats	7.315	2.223-24.072	0.001
Resting PaO ₂ , mmHg [*]	0.975	0.943-1.009	0.13
BMI, kg/m ²	0.978	0.913-1.047	0.51
Peak work capacity, % predicted	0.980	0.961-0.999	0.04
Resting heart rate, bpm	1.031	1.009-1.053	0.007
Age, years	1.032	0.988-1.078	0.14
Resting PaCO ₂ , mmHg [*]	1.071	1.027-1.116	0.003
Long-acting β_2 -agonists	1.197	0.406-3.527	0.75
Known coronary artery disease	1.354	0.626-2.930	0.44
Calcium channel blockers	1.417	0.653-3.073	0.39
Anticholinergics	1.478	0.683-3.199	0.31
Short-acting β_2 -agonists	1.885	0.450-7.902	0.34

FEV₁: forced expiratory volume in one second; PaO₂: oxygen arterial pressure; BMI: body mass index; bpm: beats per minute; PaCO₂: carbon dioxide arterial pressure. n = 127.

Table 6 – Multivariate analysis based on Cox-regression model: abnormal heart rate recovery adjusted for confounding factors

	Hazard Ratio	95 % Confidence Interval	p Value
Abnormal heart rate recovery, beats	5.12	1.54-17.00	0.008
FEV ₁ , % predicted	0.95	0.91-0.98	0.005

FEV₁: forced expiratory volume in one second.

Table 7 – Characteristics of COPD patients according to use of digoxin, verapamil or diltiazem

	Non users (n = 120)	Users (n = 27)	p Value
Age, years	64.6 ± 9.5	67.1 ± 7.1	0.20
Gender, F/M	37/82	4/23	0.11
BMI, kg/m ²	25.2 ± 5.7	27.8 ± 5.6	0.03
FEV ₁ , % predicted	41.8 ± 15.5	42.6 ± 14.9	0.82
Resting PaO ₂ , mmHg [*]	83.0 ± 12.5	76.3 ± 11.4	0.02
Resting PaCO ₂ , mmHg [*]	42.2 ± 6.3	44.4 ± 6.3	0.11
Resting heart rate, bpm	85 ± 16	86 ± 19	0.80
Peak work capacity, % predicted	44 ± 21	47 ± 17	0.45
Peak $\dot{V}O_2$, L/min [†]	0.96 ± 0.39	1.16 ± 0.56	0.09
Peak $\dot{V}CO_2$, L/min [†]	0.93 ± 0.43	1.04 ± 0.41	0.23
Heart rate recovery, beats	11 ± 10	8 ± 6	0.05
Abnormal HRR (≤ 14 beats), n(%)	74 (62)	22 (81)	0.07
Deaths, n (%)	24 (20)	8 (30)	0.31

Continuous variables are presented as the means ± SD; categorical variables are presented as n (%) of patients. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in one second; PaO₂: oxygen arterial pressure; PaCO₂: carbon dioxide arterial pressure; bpm: beats per minute; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide output; HRR: heart rate recovery. ^{*}Obtained in 127 COPD patients. [†]Obtained in 143 COPD patients.

Figure 1 – Survival curves of COPD patients with normal and abnormal heart rate recovery

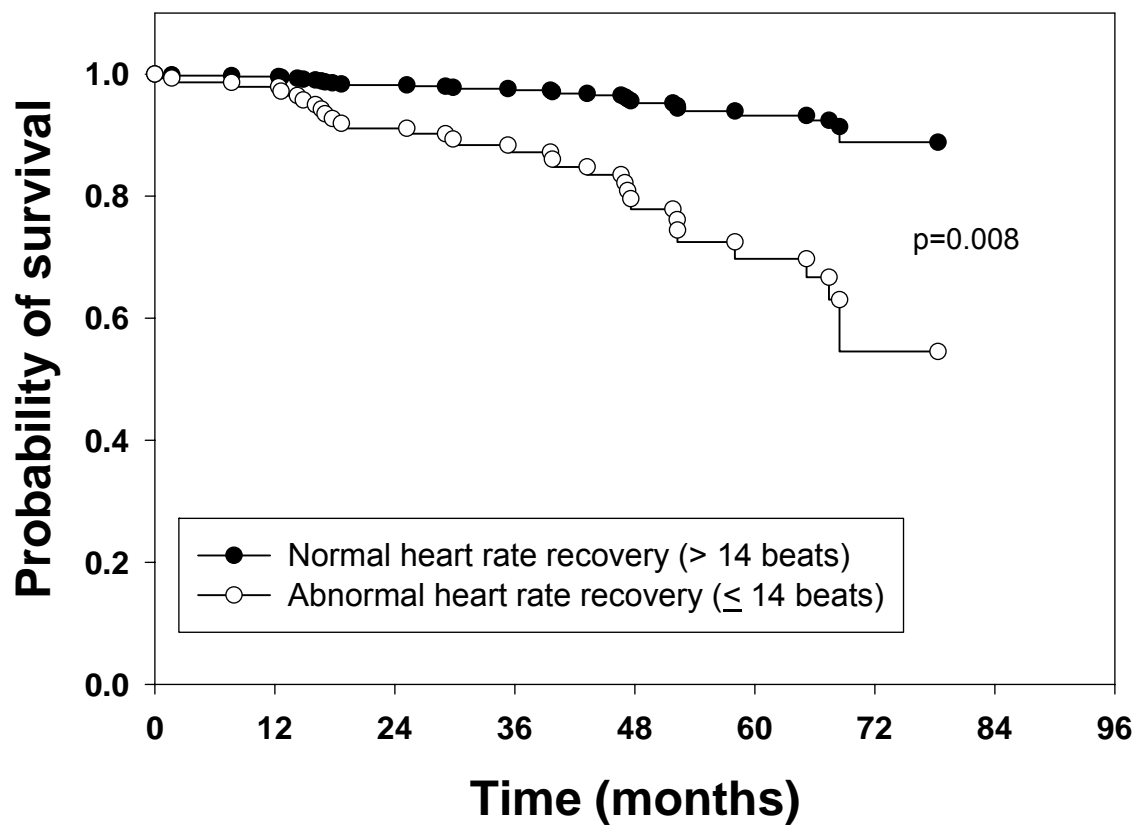
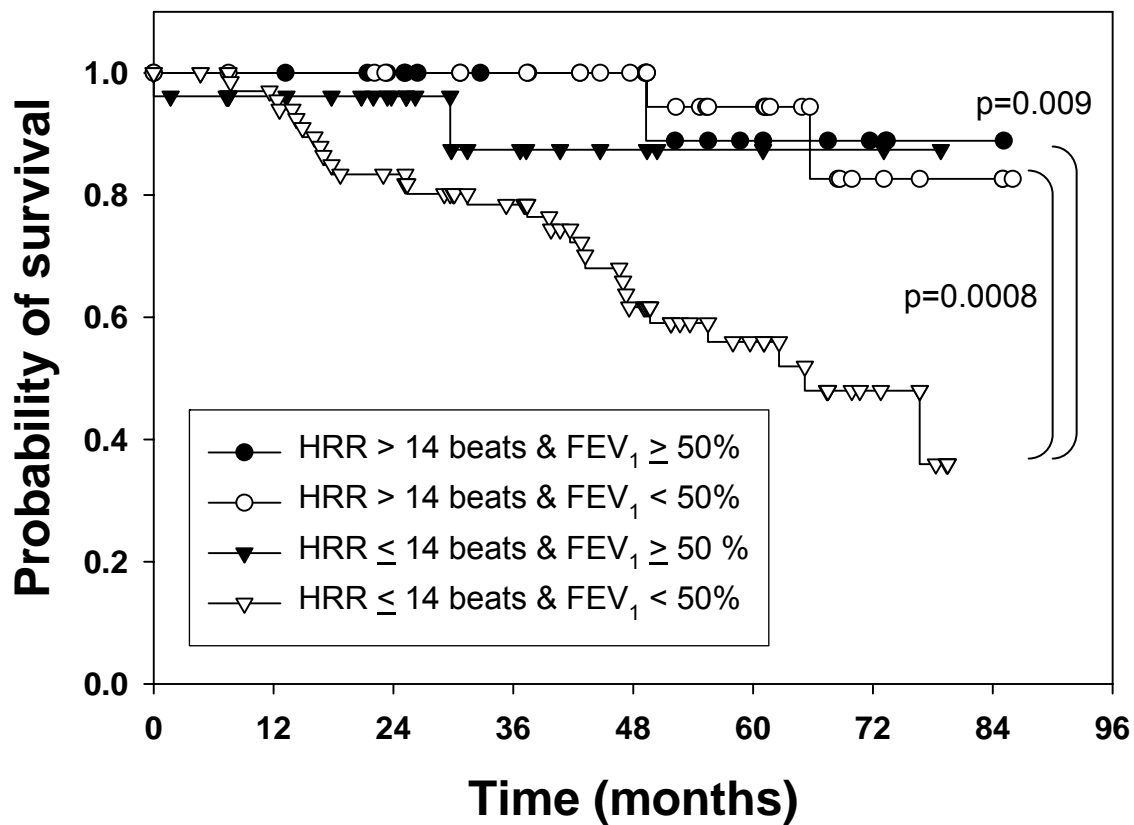


Figure 2 – Survival curves of COPD patients according to heart rate recovery and forced expiratory volume in one second



Chapitre 4 – Récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire dans la maladie pulmonaire obstructive chronique: indice pronostic supplémentaire?

Résumé

Introduction. Une récupération de la fréquence cardiaque (RFC = fréquence cardiaque (FC) à l'effort maximal - FC 1 minute plus tard) ≤ 14 battements (batt.) 1 minute après un effort maximal est associée à une dysfonction cardiaque autonome et à un risque accru de mortalité dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

Objectifs. Étudier l'effet de la réadaptation respiratoire sur la RFC et vérifier si la modification de cet indicateur de dysfonction cardiaque autonome a une influence sur le pronostic de survie des patients MPOC.

Méthodes et résultats. Il s'agit d'une étude rétrospective regroupant 77 patients MPOC ayant participé à un programme de réadaptation standardisé en milieu hospitalier. La RFC a été mesurée dans le cadre d'une épreuve d'effort maximal réalisée avant (12 ± 9 batt.) et après (11 ± 9 batt.) le programme ($p=0,44$). Une RFC ≤ 14 batt. (anormale) avant et après réadaptation était associée à 41% de mortalité comparativement à 8% pour une RFC >14 batt. avant et/ou après réadaptation (RC: 8,12; IC 95% [2,12-31,02]).

Conclusions. La réadaptation n'améliore pas la RFC 1 minute après l'effort maximal chez l'ensemble des patients. Toutefois, la persistance d'une RFC anormale après le programme est associée à une mortalité plus élevée dans la MPOC.

Introduction

Nous avons précédemment démontré que la RFC était inférieure chez les patients MPOC comparativement à celle de sujets en santé. De plus, parmi les patients MPOC, ceux qui présentent une RFC anormale (≤ 14 batt.) ont un risque de mortalité plus élevé. (Voir Chapitre 3).

Imai et al. ont démontré que la RFC 30 secondes et 120 secondes après un exercice est accélérée chez des athlètes bien entraînés comparativement à des sujets témoins. Cette différence serait attribuable à l'activité vagale⁷⁸ plutôt qu'à l'activité sympathique, puisque chez des sujets à l'origine bien entraînés, la clairance de la norépinéphrine plasmatique n'a pas été modifiée après 2 mois de désentraînement⁷⁷. L'activité parasympathique est toutefois plus élevée chez des hommes entraînés que chez des hommes non entraînés¹⁰⁶.

La possibilité d'améliorer la RFC par un programme d'exercice a récemment été étudiée chez des patients participant à des programmes de réadaptation cardiaque de 12 semaines: une amélioration de la RFC a été observée dans deux études^{107;108}.

Une des composantes du traitement des patients MPOC est la réadaptation respiratoire. Il a été démontré que celle-ci améliore la tolérance à l'effort, l'état de santé, réduit la dyspnée et l'utilisation des services de santé¹⁰⁹. Toutefois, les effets de la réadaptation respiratoire sur la fonction cardiaque autonome sont méconnus.

Nous nous sommes donc intéressés à évaluer si un programme de réadaptation respiratoire standardisé en milieu hospitalier, d'une durée de 12 semaines, peut modifier la RFC. De plus, puisqu'une RFC ≤ 14 batt. constitue un facteur prédictif de mortalité, nous avons aussi vérifié si la modification de cet indicateur de dysfonction cardiaque autonome avait une influence sur le pronostic de survie des patients MPOC.

Méthodes

Sujets

Parmi les patients MPOC de l'étude présentée au Chapitre 3, un sous-groupe de 77 patients ont complété le programme de réadaptation respiratoire de l'Hôpital Laval entre 1994 et 2000. Ces patients ont été inclus dans la présente étude.

Programme de réadaptation respiratoire

L'intervention à l'étude était un programme de réadaptation respiratoire standardisé en milieu hospitalier sur base externe, constitué de 3 rencontres hebdomadaires d'une heure et demie pendant 12 semaines.

Le programme de réadaptation respiratoire était précédé d'une évaluation médicale, psychosociale, nutritionnelle et fonctionnelle. Les critères d'éligibilité au programme étaient les suivants: état respiratoire stable (absence d'exacerbation de la maladie dans le dernier mois); absence de maladie cardiovasculaire ou musculosquelettique pouvant interférer avec les activités prévues au programme; motivation; arrêt tabagique ou inscription à une clinique d'aide aux fumeurs.

L'évaluation fonctionnelle permettait de déterminer un niveau d'exercice à la fois sécuritaire et pouvant permettre d'améliorer la dyspnée et la tolérance à l'effort. Une évaluation incluant une épreuve d'effort maximal était réalisée avant et après le programme de réadaptation respiratoire.

L'entraînement aérobic (exercice d'endurance de haute intensité sur ergocycle de 25 à 30 minutes à chaque rencontre) constituait la partie principale du programme. L'intensité de l'exercice correspondait à 80% de la puissance maximale atteinte lors de l'épreuve d'effort effectuée avant l'entrée dans le programme de réadaptation. Les sessions d'entraînement comportaient aussi des exercices respiratoires (respiration à lèvres pincées, respiration abdominale, etc.), des exercices musculaires des membres inférieurs et supérieurs, de la marche au rythme du patient, des étirements et de la relaxation. Outre le programme d'entraînement, la réadaptation respiratoire comprenait des séances d'enseignement, un programme de thérapie respiratoire, des ateliers d'ergothérapie et de l'entraide psychosociale. Une évaluation et des recommandations nutritionnelles étaient aussi

incluses dans le programme, tout comme l'aide apportée par la Clinique d'aide aux fumeurs lorsque requise.

Les participants au programme de réadaptation respiratoire étaient traités selon les standards pharmacologiques habituels¹, i.e. bronchodilatateurs (anticholinergiques et/ou β_2 -agonistes) avec ou sans corticostéroïdes inhalés.

Protocole

Le protocole suivi quant aux tests de fonction respiratoire et à l'épreuve d'effort est identique à celui présenté dans l'article *Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*, faisant l'objet du Chapitre 3 de ce mémoire. Cette évaluation a été réalisée avant et après le programme de réadaptation respiratoire. La survie des sujets a aussi été documentée de la même façon.

Analyse statistique

Les résultats des variables continues ont été représentés en utilisant les moyennes et les écarts-types. Pour les résultats des valeurs nominales, nous avons utilisé les fréquences et/ou les pourcentages. La comparaison entre les sujets a été analysée à l'aide du test t de Student pour les variables continues. Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel Sigma Stat, version 2.03.

Deux analyses statistiques ont été réalisées. La première étudiait globalement les sujets avant et après réadaptation respiratoire. Ensuite, les patients ont été divisés selon leur RFC avant réadaptation respiratoire (normale vs anormale).

Résultats

Caractéristiques de la population

La cohorte étudiée était constituée de 25 femmes et 52 hommes, d'un âge moyen de 66 ± 8 ans. Les tests de fonction respiratoire révélaient une obstruction bronchique modérée à

sévère (VEMS moyen de 40 ± 13 % de la prédite, VEMS/CVF moyen de $0,44 \pm 0,13$). Les caractéristiques de la population et des traitements pharmacologiques sont présentées au Tableau 4.

Analyse globale

Les paramètres à l'exercice avant et après le programme de réadaptation respiratoire sont regroupés au Tableau 5.

La puissance maximale moyenne atteinte lors de l'épreuve d'effort avant réadaptation (pré) était de 43 ± 17 % de la prédite alors qu'après réadaptation (post), elle était de 49 ± 17 % ($p < 0,0001$). La consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$), la production de dioxyde de carbone ($\dot{V}CO_2$) et la ventilation (\dot{V}_E) maximales ne se sont pas modifiées de façon significative après le programme de réadaptation respiratoire. De même, les fréquences cardiaques au repos, à l'effort maximal et après une minute de récupération n'ont pas changé de manière significative après réadaptation respiratoire.

La RFC ne s'est pas améliorée par la réadaptation respiratoire (pré: 12 ± 9 batt.; post: 11 ± 9 batt.; $p=0,44$). On a plutôt observé une détérioration moyenne (non significative) de 1 ± 9 batt. La puissance associée à ce calcul n'était toutefois que de 27 %. La variation de RFC après réadaptation respiratoire, définie comme la différence entre la RFC après réadaptation et la RFC avant réadaptation, indique une amélioration de la RFC lorsque >0 batt. et une détérioration de la RFC si <0 batt. La Figure 3 représente la variation de RFC en fonction de la RFC avant réadaptation. La répartition des patients selon la variation de RFC est présentée à la Figure 4, où un histogramme expose le nombre de sujets en fonction de la différence de RFC entre l'épreuve d'effort après réadaptation et celle avant réadaptation. Dans la population étudiée, cette variation s'étend de -29 à 18 batt., avec une médiane à 0 batt.

Durant une période de suivi moyenne de 54 ± 19 mois, 19 décès sont survenus, ce qui correspond à 25 % de la population étudiée. Les causes de décès étaient les suivantes: MPOC (n=9), maladie coronarienne (n=3), néoplasie (n=3, dont 2 décès secondaires au cancer du poumon), hémorragie cérébrale (n=1), autres causes (n=3).

Sous-analyse selon la récupération de la fréquence cardiaque

Puisqu'une RFC ≤ 14 batt. (anormale) est un facteur prédictif de mortalité dans la MPOC, nous avons analysé séparément les sujets présentant spécifiquement ce facteur de risque avant réadaptation respiratoire et ceux ne le présentant pas.

Caractéristiques des deux groupes

Les patients dont la RFC était ≤ 14 batt. tendaient à être plus âgés (RFC ≤ 14 batt.: 67 ± 6 ans; RFC >14 batt.: 64 ± 10 ans; $p=0,07$) et présentaient un VEMS inférieur comparativement aux sujets dont la RFC était >14 batt. avant le programme (RFC ≤ 14 batt.: 36 ± 11 % prédite; RFC >14 batt.: 45 ± 15 % prédite; $p=0,004$). Les caractéristiques des deux groupes sont présentées au Tableau 4.

La puissance maximale moyenne atteinte lors de l'épreuve d'effort initiale était aussi inférieure chez les sujets présentant une RFC ≤ 14 batt. (RFC ≤ 14 batt.: 39 ± 15 % prédite; RFC >14 batt.: 48 ± 17 % prédite; $p=0,02$). Les différents paramètres à l'exercice sont présentés au Tableau 5.

La fréquence cardiaque au repos des sujets du groupe RFC ≤ 14 batt. était significativement plus élevée que celle du groupe RFC >14 batt., et ce tant avant qu'après le programme de réadaptation (pré: RFC ≤ 14 batt.: 88 ± 15 bpm; RFC >14 batt.: 78 ± 12 bpm; $p=0,002$; post: RFC ≤ 14 batt.: 88 ± 12 bpm; RFC >14 batt.: 77 ± 12 bpm; $p=0,0002$). Le même phénomène s'observait pour la fréquence cardiaque après une minute de récupération chez les individus du groupe RFC ≤ 14 batt. (pré: RFC ≤ 14 batt.: 118 ± 18 bpm; RFC >14 batt.: 108 ± 18 bpm; $p=0,02$; post: RFC ≤ 14 batt.: 117 ± 17 bpm; RFC >14 batt.: 108 ± 21 bpm; $p=0,05$). Les fréquences cardiaques maximales n'étaient toutefois pas différentes entre les deux groupes.

Comparaison pré-post réadaptation

On remarque une amélioration de la tolérance à l'effort après réadaptation respiratoire dans chacun des groupes. Les sujets du groupe RFC ≤ 14 batt. sont passés d'une puissance maximale (lors de l'épreuve d'effort) de 39 ± 15 % prédite avant réadaptation à 46 ± 15 % prédite après réadaptation ($p=0,001$), présentant donc une amélioration de

18%. Ceux du groupe RFC >14 batt. sont passés de 48 ± 17 % prédite à 53 ± 20 % prédite ($p=0,009$), améliorant leur performance de 10% après le programme.

Dans le groupe RFC ≤ 14 batt., on n'observe aucun changement significatif après le programme de réadaptation respiratoire pour la fréquence cardiaque au repos, à l'effort maximal ou après une minute de récupération. De même, la RFC ne s'améliore pas de façon significative, passant de 6 ± 6 batt. à 8 ± 8 batt. ($p=0,29$). Toutefois, la puissance associée à ce calcul n'est que de 18%. Une taille d'échantillon de 310 patients aurait été nécessaire pour atteindre une puissance de 80%.

Dans le groupe RFC >14 batt., les fréquences cardiaques de repos et une minute après la fin de l'effort ne changent pas de manière significative. Cependant, la fréquence cardiaque maximale est inférieure après réadaptation (pré: 129 ± 19 bpm ; post: 124 ± 21 bpm ; $p=0,01$). De plus, la récupération de ces sujets chute après réadaptation (pré: 21 ± 5 batt. ; post: 16 ± 9 batt. ; $p=0,009$), mais demeure toutefois dans les limites normales (>14 batt.) en moyenne.

Le seuil de 14 batt. utilisé ici pour les patients MPOC se retrouve entre deux seuils prédictifs de mortalité validés dans d'autres populations, i.e. 12 et 18 batt.⁽⁸³⁾. Afin d'offrir une analyse moins restreignante, nous avons comparé la RFC avant et après réadaptation respiratoire chez les patients MPOC présentant une RFC manifestement anormale (≤ 12 batt.), chez ceux dont la RFC était franchement normale (>18 batt.), et chez ceux dans la «zone grise» (13-18 batt.). La Figure 5 démontre une amélioration de la RFC chez les sujets avec RFC ≤ 12 batt. (pré: 5 ± 5 batt.; post: 7 ± 7 batt.; $p=0,05$) et une détérioration de la RFC chez ceux présentant une RFC >18 batt. (pré: 24 ± 4 batt.; post: 17 ± 10 batt.; $p=0,01$). On n'observe aucun changement significatif pour les patients de la «zone grise» (pré: 15 ± 2 batt.; post: 13 ± 9 batt.; $p=0,21$).

Mortalité

Parmi les sujets du groupe RFC >14 batt., 9 % ($n=3/33$) sont décédés alors que la mortalité dans le groupe RFC ≤ 14 batt. s'élevait à 36% ($n=16/44$) (Tableau 6), ce qui concorde avec l'étude présentée au Chapitre 3.

Parmi les sujets présentant une RFC ≤ 14 batt. ($n=44$), seulement 5 (11%) ont atteint une RFC >14 batt. après réadaptation. Aucun de ces 5 patients n'est décédé durant la période

de suivi. Toutefois, parmi les 39 sujets qui ont conservé une RFC ≤ 14 batt. après réadaptation, 16 sont décédés (41%). Les patients ayant maintenu une RFC ≤ 14 batt. après réadaptation avaient un risque de mortalité accru par rapport aux patients qui présentaient une RFC >14 batt. avant réadaptation ou à ceux qui sont passés à une RFC >14 batt. après réadaptation (rapport de cotes: 8,12; IC 95% [2,12-31,02]).

Discussion

Effets de la réadaptation respiratoire sur la RFC

Lorsque l'on considère tous les sujets dans une même analyse, on n'observe aucun effet de la réadaptation respiratoire sur la RFC. La RFC des sujets présentant une RFC ≤ 14 batt. avant le programme s'améliore de manière non significative après réadaptation respiratoire. Toutefois, la réadaptation respiratoire améliore la RFC des sujets présentant une RFC ≤ 12 batt. avant le programme. Par ailleurs, la RFC des sujets présentant une RFC >14 batt. avant le programme diminue après réadaptation respiratoire, tout en demeurant dans les limites normales (>14 batt.).

L'absence d'amélioration dans l'analyse globale est à première vue étonnante. Deux études (Hao et al., 2002¹⁰⁷ et Tiukinhoy et al., 2003¹⁰⁸) ont récemment démontré l'amélioration de la RFC après réadaptation *cardiaque*. La méthodologie utilisée dans ces études était semblable à la nôtre (12 semaines de réadaptation complétées et épreuve d'effort avant et après le programme). La différence majeure était la population étudiée dans ces deux études (gens souffrant de maladie coronarienne, se présentant de façon plus aiguë que la MPOC). De plus, les épreuves d'effort réalisées dans le cadre de ces études étaient effectuées sur tapis roulant, alors que l'ergocycle était utilisé dans notre étude. L'étude de Hao et al. analysait de façon rétrospective la RFC de 55 patients (17 femmes et 38 hommes, âge moyen: 67 ± 11 ans). Celle de Tiukinhoy et al. comportait 34 patients ayant complété le programme de réadaptation cardiaque (10 femmes et 24 hommes, âge moyen: 61 ± 11 ans). La RFC est passée de 15 ± 9 batt. à 19 ± 10 batt. ($p < 0,001$) dans la première étude, et de 18 ± 7 batt. à 22 ± 8 batt. ($p < 0,05$) dans la seconde.

On constate d'abord une différence importante des RFC avant réadaptation entre les patients MPOC (12 ± 9 batt.) et les patients coronariens (15 ± 9 batt. et 18 ± 7 batt.). Ces résultats suggèrent que nos patients atteints de MPOC sont atteints plus sévèrement de dysfonction cardiaque autonome, puisque leur RFC moyenne est très inférieure à celle des patients coronariens.

L'absence d'amélioration suivant la réadaptation respiratoire pourrait s'expliquer entre autres par la durée du programme, i.e. 12 semaines. Le volet cardiovasculaire de l'entraînement était constitué de 30 minutes d'ergocycle, 3 fois par semaine. Même si cela était suffisant pour améliorer la RFC chez les patients coronariens¹⁰⁷, on peut supposer que le programme de réadaptation respiratoire était trop court pour permettre une modification de l'activité cardiaque autonome (amélioration de la RFC) chez l'ensemble des patients MPOC. Les modifications du système nerveux autonome attendues après un programme d'exercice nécessitent possiblement une intensité et une durée d'entraînement plus longues pour être observables de façon significative chez la majorité des sujets atteints de MPOC. Une augmentation de la fréquence et surtout de la durée de l'entraînement permettrait peut-être une amélioration chez davantage de patients.

Il est intéressant de constater que la réadaptation respiratoire semble améliorer de façon significative la RFC des patients MPOC présentant une RFC faible (≤ 12 batt.) avant le programme (voir Figure 5). Les résultats de la présente étude suggèrent donc la réversibilité de ce facteur de mauvais pronostic, et laissent croire que la réadaptation respiratoire serait plus efficace et plus bénéfique pour le système nerveux autonome chez les patients MPOC dont la maladie affecte le système cardiaque autonome parasympathique de façon plus importante.

La détérioration observée chez les sujets du groupe RFC >14 batt. pourrait être due à la diminution significative de la fréquence cardiaque maximale après réadaptation chez ces patients. En effet, même si la fréquence cardiaque lors d'un effort sous-maximal diminue après un programme d'entraînement (témoin de la meilleure condition physique du sujet), la fréquence cardiaque maximale demeure normalement la même. Le fait qu'elle ait diminué ici, sans modification significative de la fréquence cardiaque après une minute de récupération, pourrait expliquer la chute de RFC après réadaptation chez ces patients. Toutefois, malgré cette légère détérioration, la RFC demeure normale après réadaptation respiratoire (>14 batt.); la fonction cardiaque autonome semble donc toujours préservée.

Effets de la modification de la RFC sur la mortalité

Les patients maintenant une RFC ≤ 14 batt. après réadaptation respiratoire (n=39) ont un taux de mortalité élevé (n=39, 41% de mortalité) comparativement à ceux présentant une RFC >14 batt. avant réadaptation (n=33, 9% de mortalité) ou à ceux passant d'une RFC ≤ 14 batt. à une RFC >14 batt. (n=5, 0% de mortalité). Le nombre restreint de sujets ne permet pas d'affirmer que la réadaptation respiratoire est associée à une meilleure survie lorsqu'elle permet de passer à une RFC >14 batt. Toutefois, les résultats démontrent que la persistance d'une RFC ≤ 14 batt. après réadaptation respiratoire est associée à un risque de mortalité élevé (rapport de cotes: 8,12; IC 95% [2,12-31,02]).

Limites de l'étude

La principale difficulté rencontrée lors de cette étude a été le manque d'homogénéité des informations recueillies lors de la revue des dossiers. Comme il s'agissait d'une étude rétrospective de 1994 à 2000, les épreuves d'effort et les autres tests consultés n'avaient pas tous été réalisés selon des critères identiques et à l'aide des mêmes appareils. Toutefois, compte tenu que les techniques utilisées étaient semblables et considérant les données nécessaires à cette étude, ce manque d'homogénéité avait peu de conséquences. De plus, comme il n'y avait pas de protocole pour la présente étude lorsque les sujets ont été rencontrés, les techniciens n'ont pas relevé systématiquement toutes les informations dont nous avons besoin. Quelques données étaient donc manquantes lors de la revue des dossiers: les caractéristiques de la population sont donc des moyennes d'un nombre de sujets variable pour chaque paramètre.

Il est aussi important de spécifier que les relations trouvées ne sont pas de cause à effet, mais des corrélations. Par exemple, l'absence d'amélioration de la récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation n'est pas une cause de mortalité, mais bien un élément relié à un plus haut taux de décès, donc un indice de mauvais pronostic.

Enfin, cette étude rétrospective était surtout une étude d'observation des effets de la réadaptation respiratoire sur les *paramètres cardiaques* avant et après réadaptation respiratoire ainsi que sur la *mortalité*. En raison de la puissance statistique insuffisante de l'étude, la possibilité d'une amélioration de la RFC par la réadaptation respiratoire ne peut être exclue. Des études prospectives seraient nécessaires afin de préciser les diverses

tendances observées ici. Il pourrait aussi être intéressant d'étudier la modification d'autres indicateurs de dysfonction cardiaque autonome après un programme de réadaptation, particulièrement la variabilité de la fréquence cardiaque sur une période de 24 heures.

Implications cliniques

En plus d'améliorer la tolérance à l'effort, la qualité de vie et plusieurs autres paramètres, la réadaptation respiratoire permet d'améliorer la RFC lorsque celle-ci est anormalement faible avant réadaptation respiratoire. Ceci représente un effet systémique de la réadaptation respiratoire et indique possiblement la réversibilité de l'atteinte parasympathique, donc d'un facteur de mauvais pronostic. La démonstration de l'amélioration de la fonction autonome grâce à la réadaptation respiratoire chez certains sujets MPOC devrait encourager cette forme de traitement, surtout chez les patients dont l'atteinte parasympathique semble établie.

Lorsque la réadaptation respiratoire ne parvient pas à normaliser la RFC (i.e. à la faire passer à plus de 14 batt.), la maladie – possiblement associée à une atteinte irréversible du système nerveux autonome – a un pronostic plus sombre. Ceci est un moyen supplémentaire d'évaluer le pronostic des sujets MPOC, et surtout de les orienter vers les traitements les plus appropriés. Par exemple, une diminution de l'utilisation des anticholinergiques ou le développement d'un support évitant l'absorption systémique de ces molécules pourraient être bénéfiques. D'autre part, on sait que les β -bloqueurs améliorent la survie chez les patients coronariens. Cette médication est souvent d'emblée exclue chez les patients MPOC en raison du risque de bronchospasme, mais les évidences actuelles ne montrent pas nécessairement d'effets nocifs¹¹⁰. Les β -bloqueurs seraient-ils donc une avenue de traitement pour certains patients MPOC atteints de dysfonction cardiaque autonome?

En conclusion, la réadaptation respiratoire n'améliore pas la RFC une minute après l'effort maximal chez l'ensemble des patients MPOC, mais seulement chez ceux ayant une faible RFC (≤ 12 batt.) avant le programme. Toutefois, la persistance d'une RFC anormale après réadaptation respiratoire est associée à une mortalité plus élevée constitue un indice pronostic supplémentaire dans la MPOC.

Conclusion

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est associée non seulement à des symptômes respiratoires, mais aussi à des manifestations systémiques. À ce sujet, la dysfonction cardiaque autonome mise en évidence dans plusieurs études est une conséquence de la MPOC encore très peu connue, qui a des implications cliniques importantes. Sa physiopathologie est encore obscure – contribution sympathique constante et augmentée en réponse à une augmentation de la résistance des voies respiratoires, hypoxémie et utilisation de médicaments anticholinergiques et de β_2 -agonistes sont trois hypothèses plausibles.

La plupart des méthodes d'évaluation du système nerveux cardiaque autonome sont complexes, donc peu utilisées en clinique. C'est pourquoi la récupération de la fréquence cardiaque (RFC), paramètre très facile à mesurer dans le contexte d'une épreuve d'effort, semblait un outil d'évaluation intéressant. Ce projet de maîtrise a d'abord permis de démontrer que la RFC de patients MPOC est diminuée comparativement à celle des personnes en santé, reflétant l'activité cardiaque parasympathique diminuée dans cette maladie. Nous avons aussi découvert qu'une RFC anormale (≤ 14 battements) est un facteur prédictif de mortalité dans la MPOC.

L'entraînement améliorant la fonction nerveuse autonome, nous avons exploré les conséquences de la réadaptation respiratoire sur la RFC, sans toutefois observer d'effet global sur ce paramètre. Nous avons néanmoins constaté une amélioration de la RFC chez les patients ayant une RFC ≤ 12 battements avant réadaptation respiratoire. Nous avons enfin documenté l'augmentation du risque de mortalité avec la persistance d'une RFC anormale après réadaptation respiratoire.

En tant que conséquence systémique de la MPOC, la dysfonction cardiaque autonome devrait être étudiée davantage pour mieux en comprendre la physiopathologie, pour en faciliter l'évaluation clinique et pour développer des traitements améliorant la qualité de vie et la survie des patients atteints de MPOC. Dans les prochaines années, on assistera peut-être à une diminution de l'utilisation des anticholinergiques, au développement d'un support évitant l'absorption systémique de ces molécules, à la promotion des β -bloqueurs dans la MPOC ou encore à l'utilisation de la réadaptation respiratoire dans la perspective d'améliorer la santé des patients MPOC atteints de dysfonction cardiaque autonome...

Bibliographie

1. O'Donnel D.E., Aaron S, Bourbeau J et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2003. *Can Respir J*. 2003;10 (Supl A):11A-33A.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:762-768.
3. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:182-185.
4. Honig EG, Ingram R.H.Jr. Chronic bronchitis, emphysema, and airways obstruction. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001: 1491-1499.
5. McFadden ER Jr. Asthma. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2001: 1456-1462.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-1276.
7. Lacasse Y, Brooks D, Goldstein RS. Trends in the epidemiology of COPD in Canada, 1980 to 1995. COPD and Rehabilitation Committee of the Canadian Thoracic Society. *Chest*. 1999;116:306-313.
8. The Center for Chronic Disease Prevention and Control. Editorial Board Respiratory Disease in Canada. *Ottawa: Health Canada*. 2003.
9. Fauroux B, Epaud R, Clément A. Risques infantiles. In: Huchon G, Roche N, editors. *Broncho-pneumopathies chroniques obstructives*. Paris: Éditions Margaux, 2003: 61-67.

10. Kostuch M, Semczuk A, Szarewicz-Adamczyk W et al. Detection of CFTR gene mutations in patients suffering from chronic bronchitis. *Arch Med Res.* 2000;31:97-100.
11. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1222-1228.
12. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington DC: US Department of Health and Human Services: 1984: Publication No. 84-50205.
13. Tager IB, Segal MR, Speizer FE et al. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:837-849.
14. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 1999;13:1109-1114.
15. Halpin MG. COPD. London: Mosby, Harcourt Publishers, 2001.
16. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest.* 2000;117:10S-14S.
17. Stevens A, Lowe J. Respiratory system. Pathology. London: Mosby, 2000: 191-222.
18. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1158-1168.
19. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:S1-40.
20. Stradling JR, Lane DJ. Development of secondary polycythaemia in chronic airways obstruction. *Thorax.* 1981;36:321-325.
21. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax.* 1998;53:989-991.
22. Debigare R, Marquis K, Cote CH et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest.* 2003;124:83-89.
23. Foley RJ, ZuWallack R. The impact of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21:288-295.
24. Schols AM. Pulmonary cachexia. *Int J Cardiol.* 2002;85:101-110.
25. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest.* 2002;121:609-620.

26. Chesnutt MS, Prendergast T.J. Lung. In: Tierney LMJr, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. New York: McGraw-Hill, 2002: 269-362.
27. Bourbeau J, Julien M, Maltais F et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med*. 2003;163:585-591.
28. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331:778-784.
29. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*. 1999;130:397-403.
30. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1666-1682.
31. Tarpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med*. 1995;333:710-714.
32. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR et al. A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:437-443.
33. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *NEJM*. 2003;348:2059-2073.
34. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52:43-47.
35. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996;313:711-715.
36. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:S95-S99.
37. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC et al. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1435-1438.
38. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:809-813.
39. Yildiz P, Tukek T, Akkaya V et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest*. 2002;122:2055-2061.
40. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med*. 1995;89:79-84.

41. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1793-1798.
42. Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:45-54.
43. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998;351:478-484.
44. Nolan J, Batin PD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. 1998;98:1510-1516.
45. Uehara A, Kurata C, Sugi T et al. Diabetic cardiac autonomic dysfunction: parasympathetic versus sympathetic. *Ann Nucl Med*. 1999;13:95-100.
46. Leong KS, Mann P, Wallymahmed M et al. Abnormal heart rate variability in adults with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:628-633.
47. Valensi P, Thi BN, Lormeau B et al. Cardiac autonomic function in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:113-118.
48. Wichter T, Matheja P, Eckardt L et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*. 2002;105:702-706.
49. Satoh A, Serita T, Seto M et al. Loss of ¹²³I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med*. 1999;40:371-375.
50. Giubilei F, Strano S, Imbimbo BP et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998;12:356-361.
51. Giubilei F, Vitale A, Urani C et al. Cardiac autonomic dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis during a stable phase. *Eur Neurol*. 1996;36:211-214.
52. Druschky A, Hilz MJ, Hopp P et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(¹²³I)]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*. 2001;124:2372-2382.
53. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K et al. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol*. 2000;20:234-241.
54. Bernardi L, Passino C, Porta C et al. Widespread cardiovascular autonomic dysfunction in primary amyloidosis: does spontaneous hyperventilation have a compensatory role against postural hypotension? *Heart*. 2002;88:615-621.

55. Hermosillo AG, Ortiz R, Dabague J et al. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. *J Rheumatol*. 1994;21:1849-1854.
56. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001;141:260-265.
57. Neild PJ, Amadi A, Ponikowski P et al. Cardiac autonomic dysfunction in AIDS is not secondary to heart failure. *Int J Cardiol*. 2000;74:133-137.
58. O'Donnell D.E., Aaron S, Bourbeau J et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2003. *Can Respir J*. 2003;10 (Suppl A):11A-33A.
59. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J et al. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir*. 2002;19:444-453.
60. 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;107:1514-1519.
61. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1991;4:1207-1214.
62. Volterrani M, Scavini S, Mazzuero G et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1994;106:1432-1437.
63. Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N et al. Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by (¹²³I)-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest*. 1999;116:1575-1581.
64. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993;10:820-824.
65. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:899-908.
66. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90:878-883.
67. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr. et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850-2855.
68. Hjalmsen A, Aasebo U, Aleksandersen G et al. Cardiovascular responses to tests for autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with

- and without continuous long-term oxygen therapy. *J Auton Nerv Syst.* 1996;60:169-174.
69. Jarratt JA, Morgan CN, Twomey JA et al. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur Respir J.* 1992;5:517-524.
 70. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285:916-918.
 71. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A et al. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J.* 1978;1:145-147.
 72. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999;100:1134-1146.
 73. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res.* 1969;24:109-121.
 74. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA et al. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin.* 2001;19:369-387.
 75. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93:1043-1065.
 76. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:211-277.
 77. Hagberg JM, Hickson RC, McLane JA et al. Disappearance of norepinephrine from the circulation following strenuous exercise. *J Appl Physiol.* 1979;47:1311-1314.
 78. Imai K, Sato H, Hori M et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1529-1535.
 79. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351-1357.
 80. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med.* 2000;132:552-555.
 81. Messinger-Rapport B, Pothier Snader CE, Blackstone EH et al. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:63-68.
 82. Nissinen SI, Makikallio TH, Seppanen T et al. Heart rate recovery after exercise as a predictor of mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;91:711-714.

83. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1980-1987.
84. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH et al. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation*. 2001;104:1911-1916.
85. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA*. 2000;284:1392-1398.
86. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. 1999;17:719-734.
87. Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55:321-327.
88. Bazett H.C. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-370.
89. Wieland DM, Wu J, Brown LE et al. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980;21:349-353.
90. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL et al. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med*. 1981;22:22-31.
91. Scavini S, Porta R, Zanelli E et al. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:119-124.
92. Stein PK, Nelson P, Rottman JN et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1998;113:327-333.
93. Seshadri N, Gildea TR, McCarthy K et al. Association of an abnormal exercise heart rate recovery with pulmonary function abnormalities. *Chest*. 2004;125:1286-1291.
94. Narayan M, Ferranti R. Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe chronic hypoxemia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1978;59:188-192.
95. Malik RA, Masson EA, Sharma AK et al. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1990;33:311-318.
96. Bartels MN, Gonzalez JM, Kim W et al. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest*. 2000;118:691-696.
97. Dagnone AJ, Parlow JL. Effects of inhaled albuterol and ipratropium bromide on autonomic control of the cardiovascular system. *Chest*. 1997;111:1514-1518.

98. Lehrer PM, Hochron SM, Rausch L et al. Effects of aerosol ipratropium bromide on cardiac vagal tone. *Chest*. 1994;105:1701-1704.
99. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992;326:501-506.
100. Wong CS, Pavord ID, Williams J et al. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet*. 1990;336:1396-1399.
101. Guite HF, Dundas R, Burney PG. Risk factors for death from asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease after a hospital admission for asthma. *Thorax*. 1999;54:301-307.
102. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*. 1998;114:411-415.
103. Collins JM, McDevitt DG, Shanks RG et al. The cardio-toxicity of isoprenaline during hypoxia. *Br J Pharmacol*. 1969;36:35-45.
104. Leitch AG, Clancy LJ, Costello JF et al. Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. *Br Med J*. 1976;1:365-367.
105. Bremner P, Burgess CD, Crane J et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia. *Thorax*. 1992;47:814-817.
106. Goldsmith RL, Bigger JT, Jr., Steinman RC et al. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:552-558.
107. Hao SC, Chai A, Kligfield P. Heart rate recovery response to symptom-limited treadmill exercise after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease with and without recent events. *Am J Cardiol*. 2002;90:763-765.
108. Tiukinhoy S, Beohar N, Hsie M. Improvement in heart rate recovery after cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003;23:84-87.
109. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001;56:827-34.
110. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002;137:715-725.
111. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:S77-121.

Table 1 – Assessment of cardiac autonomic function

Tests	Description
Parasympathetic nervous function	
Heart rate response to Valsalva maneuver ⁷⁰	Valsalva ratio = longest RR interval after the maneuver / shortest RR interval during the maneuver; abnormal if ≤ 1.10 .
Heart rate variation during deep breathing ⁷⁰	Maximal and minimal RR intervals during each breathing cycle are measured and converted to bpm. The result is expressed as the mean of the difference between maximal and minimal heart rate: abnormal when ≤ 10 bpm.
Immediate heart rate response to standing ⁷⁰	Heart rate is measured while lying supine and after standing. 30:15 ratio = longest RR interval around the 30 th beat after standing / shortest RR interval around the 15 th beat after standing; abnormal if ≤ 1.00 .
Resting heart rate ^{42;72}	Abnormal if >90 -100 bpm.
Baroreflex sensitivity ⁷³	Slope of a regression line between the change in blood pressure and the change in RR interval following the administration of a vasoactive agent.
Heart rate variability ⁷⁵	Heart rate recording on a 5-minute or 24-hour period. High frequency (HF) spectral peak (0.15-0.40) is a parasympathetic index.
Chronotropic response during exercise testing ⁴²	Abnormal if patient fails to achieve 85% of the age-predicted maximal heart rate.
Heart rate recovery one minute after exercise ⁴²	HRR = $HR_{\text{peak exercise}} - HR_{1 \text{ minute after peak exercise}}$. Abnormal if ≤ 12 or 18 beats (two validated thresholds).
Sympathetic nervous function	
Blood pressure response to standing ⁶¹	Systolic blood pressure is measured at rest and 10-15 seconds after the patient's rising. Abnormal systolic fall if >30 mmHg.
Blood pressure response to sustained handgrip ⁶¹	Diastolic blood pressure is measured before and during handgrip at 30% of the patient's maximum voluntary contraction for up to 5 minutes or as long as he could manage. Rise = $BP_{\text{max}} - BP_{\text{pregrasp}}$; abnormal if ≤ 10 mmHg.
Plasmatic catecholamines	Direct measurement of norepinephrine and epinephrine.
QT _c interval	Electrocardiogram recording; $QT_c = \text{measured QT interval} / \sqrt{\text{RR interval}}$; abnormal if >0.44 s in men, >0.46 s in women.
Heart rate variability ⁷⁴	Measurement of sympathetic modulation of RR intervals from the low-frequency (LF) spectral peak (0.04 to 0.15 Hz) is still controversial. This measurement seems to be related to dual parasympathetic-sympathetic interaction.
¹²³ I-metaiodobenzylguanidine imaging (¹²³ I-MIBG) ⁶³	Imaging of the heart obtained after injection of ¹²³ I-MIBG; cardiac to mediastinal ratio (H/M) of ¹²³ I-MIBG (index of myocardial uptake) and washout rate (WR) are measured. Abnormal if decreased H/M or increased WR.

bpm: beats per minute; HR: heart rate; BP: blood pressure.

Table 2 – Evidences of cardiac autonomic dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease

Study	Population	Tests	Results
Stewart et al. ⁶¹ (1991)	96 hypoxemic patients with COPD; FEV ₁ (mean ± SEM): - PaO ₂ >60 mmHg: 1.41 ± 0.13 L; - PaO ₂ <60 mmHg: 0.91 ± 0.07 L; - PaO ₂ <55 mmHg and PaCO ₂ >45 mmHg: 0.73 ± 0.06 L. 22 control subjects.	Ewing and Clarke tests.*	Definite autonomic dysfunction (2 abnormal tests) in 25% (24/96) of patients; early autonomic neuropathy (1 abnormal test) in 45% (43/96) of patients. Relatively normal sympathetic tests. No effect of short-term oxygen therapy or administration of ipratropium bromide or terbutaline on autonomic function. Conclusion: Subclinical autonomic neuropathy is a feature of hypoxemic COPD. Its importance in the disease process and its role in prognosis need evaluation.
Voterrani et al. ⁶² (1994)	31 non hypoxemic patients with COPD FEV ₁ (mean ± SD): 52 ± 8 % pred. 32 control subjects.	Heart rate variability (time and frequency domains) measured at rest and during vagal (controlled breathing, 15 cycles/min) and sympathetic (head-up tilt maneuver to upright position) maneuvers (pΣ and Σ [†]).	Depressed global (sympathetic and parasympathetic) heart rate variability response in patients with COPD. Conclusion: Patients with COPD have abnormalities of autonomic nervous system function, with in particular a depressed heart rate variability response to sympathetic and vagal stimuli.
Stewart et al. ⁴⁰ (1995)	34 hypoxemic patients with COPD. 2-year follow-up.	Ewing and Clarke tests. QT _c measurement with limb lead ECG after a 5-minute resting period in the sitting position and during the Valsalva maneuver; abnormal if >0.44 s (Σ).	See the results in Table 3. Conclusion: Patients with hypoxemic COPD, particularly those with a parasympathetic autonomic neuropathy, have evidence for a prolongation of the QT _c interval which is associated with an increased mortality risk.

Hjalmsen et al. ⁶⁸ (1996)	<p>26 patients with COPD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10 normoxemic - 10 hypoxemic - 6 hypoxemic + on long-term oxygen therapy (LTOT) <p>20 control subjects.</p>	<p>Questionnaire on autonomic symptoms.</p> <p>Ewing and Clarke tests.</p> <p>Pancreatic polypeptide.</p>	<p>One or more symptoms⁺ associated with dysautonomia in 29% of control subjects, 70% of normoxemic patients with COPD and 100% of hypoxemic patients with COPD.</p> <p>Decreased heart rate response to Valsalva maneuver in hypoxemic and LTOT patients (versus control and normoxemic patients). Decreased heart rate response to standing up in hypoxemic and LTOT patients (versus control patients). No significant difference in tests involving blood pressure. Higher pancreatic polypeptide levels in LTOT (versus control and normoxemic patients).</p> <p>No change after 24 hours of oxygen therapy in the hypoxemic group or after 4 hours of oxygen withdrawal in the LTOT group.</p> <p>Conclusion: Consistent findings with the notion of a neurological dysfunction induced by hypoxemia, but not corrected by the use of short-term oxygen treatment.</p>
Stein et al. ⁹² (1998)	<p>18 individuals with marked α_1-antitrypsin deficiency; 13 with COPD (FEV₁ 15 to 49%), 5 with normal FEV₁.</p> <p>18 control subjects.</p>	<p>24-hour ambulatory ECG to determine heart rate variability ($p\Sigma$ and Σ).</p>	<p>No difference in heart rate variability between α_1-antitrypsin deficiency individuals with normal FEV₁ and control subjects.</p> <p>Decreased indices reflecting cardiac vagal modulation in patients with COPD when compared with control subjects; decreased indices reflecting mixed sympathetic and parasympathetic tone in patients with COPD when compared with control subjects.</p> <p>Some indices of heart rate variability, including purely parasympathetic indices (rMSSD, pNN50 and HF) measured in the 24-hour recording, are significantly correlated with FEV₁ (correlation coefficients of 0.49, 0.70 and 0.48 respectively).</p> <p>Virtually all indices of heart rate variability were lower in patients who had a change in status (death, lung transplant or transplant waiting list): association between abnormal autonomic tone and prognosis in COPD.</p> <p>Conclusion: α_1-antitrypsin deficiency COPD is associated with abnormal cardiac autonomic modulation. Indices of heart rate variability appear to reflect severity and may have prognostic value in patients with COPD.</p>

Scalvini et al. ⁹¹ (1999)	11 patients with COPD with chronic hypercapnic respiratory insufficiency. 13 control subjects.	Heart rate variability at rest, during controlled breathing (15 breaths/min) and during passive orthostatism (pΣ and Σ).	Parameters of autonomic nervous system lower in patients with COPD than in controls. Oxygen administration associated with resting heart rate variability similar to control subjects and with partial reversal of the abnormalities in response to vagal stimulus; abnormalities in response to sympathetic stimulus remained unchanged. Conclusion: Patients with hypoxemic COPD may suffer from an abnormal autonomic nervous system, as assessed by reduced variability in cardiac frequency and abnormal responses to vagal and sympathetic stimuli, which may be partially reversed by the correction of hypoxemia.
Sakamaki et al. ⁶³ (1999)	28 patients with COPD without manifest right ventricular overload FEV ₁ (mean ± SD): 86 ± 19 % pred. 7 control subjects.	¹²³ I-MIBG imaging (Σ). Plasma norepinephrine concentration (Σ).	Cardiac to mediastinal activity ratio 4 hours after injection of ¹²³ I-MIBG: lower in patients with COPD than in controls (shows insufficient cardiac sympathetic nerve supply); washout rate [§] higher in patients with COPD than in controls (shows increased activity of the sympathetic nervous system with increased norepinephrine turnover in the terminals of systemic nerves). Plasma norepinephrine concentrations: higher in patients with COPD than in controls. Conclusion: Patients with COPD have significant sympathetic nervous impairment of the left ventricular myocardium as a result of generalized sympathetic overactivity.
Seshadri et al. ⁹³ (2004)	627 patients (76% with no obstructive lung disease, 8% with mild COPD, 11% with moderate COPD and 5% with severe COPD)	Heart rate recovery (HRR) 1 minute after exercise (abnormal if ≤12) (pΣ).	Abnormal HRR seen in 229 patients (36%). A worsening forced expiratory volume in one second (FEV ₁) was associated with an abnormal HRR. The predictors of abnormal HRR included FEV ₁ , impaired functional capacity, male gender and age. Conclusion: Abnormalities found on spirometry are associated with abnormal HRR, which may reflect an altered autonomic tone associated with pulmonary dysfunction, either obstructive or restrictive in nature.

* Heart rate response to Valsalva (pΣ[†]), to deep breathing (pΣ), and to standing (pΣ); blood pressure response to standing (Σ[†]) and to handgrip (Σ).

[†] pΣ: assessing primarily parasympathetic nervous function; Σ: assessing primarily sympathetic nervous function.

[‡] Postural fainting, diarrhea, loss of urinary control, impotence in male.

[§] Washout rate = [(He/Me) - (H/M)] x 100 / (He/Me), where He/Me is the early (15 minutes after injection) cardiac to mediastinal ratio and H/M is the delayed (4 hours after injection) cardiac to mediastinal ratio.

Table 3 – Results from Stewart et al. study

	Controls (n=17)	Autonomic neuropathy (n=17)	p Value
Age, years	64.1 ± 2.0	64.1 ± 1.5	NS
FEV ₁ , L	1.48 ± 0.23	0.94 ± 0.10	NS
PaO ₂ , kPa	9.2 ± 1.8	7.3 ± 0.3	<0.05
PaCO ₂ , kPa	5.9 ± 0.4	6.4 ± 0.3	NS
At rest			
QT _c	0.40 ± 0.01	0.43 ± 0.01	<0.01
n with QT _c >0.44	0	5	0.05
n dead at 2 years	0	3/5	
During Valsalva stress			
QT _c	0.41 ± 0.01	0.44 ± 0.01	<0.05
n with QT _c >0.44	5	8	NS
n dead at 2 years	2/5	5/8	
n dead at 2 years	2	7	0.05

NS: non significant.

Stewart et al. *Respir Med* 1995⁴⁰.

Tableau 4 – Caractéristiques des patients avant réadaptation respiratoire

	Total (n=77)	RFC ≤14 battements (n=44)	RFC >14 battements (n=33)	
Âge, années	66 ± 8	67 ± 6	64 ± 10	*
Sexe, F/M	25/52	9/35	16/17	
Taille, m	1,64 ± 0,08	1,64 ± 0,09	1,64 ± 0,09	
Poids, kg	68 ± 15	67 ± 14	69 ± 16	
IMC, kg/m ²	25,0 ± 5,0	24,7 ± 4,8	25,3 ± 5,2	
VEMS, % prédite	40 ± 13	36 ± 11	45 ± 15	†
CVF, % prédite	64 ± 18	63 ± 15	64 ± 21	
VEMS/CVF	0,44 ± 0,13	0,39 ± 0,11	0,51 ± 0,13	‡
Sang artériel, repos				
PaO ₂ , mmHg	81 ± 12	81 ± 11	81 ± 13	
PaCO ₂ , mmHg	43 ± 7	43 ± 6	43 ± 8	
SaO ₂ , %	96 ± 2	96 ± 2	96 ± 2	
pH	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,04	
Traitement MPOC, % d'utilisateurs				
Anticholinergiques	69	77	58	
β ₂ -agonistes à courte action	91	89	94	
β ₂ -agonistes à longue action	14	16	12	
Théophylline	29	36	18	
Corticostéroïdes inhalés	68	68	67	
Chronotropes, % d'utilisateurs				
Vérapamil	4	5	3	
Diltiazem	14	18	9	
Digoxine	3	5	0	
Décès, n (%)	19 (25)	16 (36)	3 (9)	†

Variables continues présentées avec moyennes ± ÉT. RFC: récupération de la fréquence cardiaque; IMC: indice de masse corporelle; VEMS: volume expiratoire maximal en une seconde; CVF: capacité vitale forcée, PaO₂: pression artérielle en oxygène; PaCO₂: pression artérielle en dioxyde de carbone; SaO₂: saturation artérielle en oxygène; MPOC: maladie pulmonaire obstructive chronique. *p=0,07; †p≤0,01; ‡p≤0,0001.

Tableau 5 – Paramètres à l'exercice

		Total (n=77)	RFC ≤14 battements (n=44)	RFC >14 battements (n=33)	
Puissance maximale, % prédite	pré	43 ± 17	39 ± 15	48 ± 17	**
	post	49 ± 17 [§]	46 ± 15 [‡]	53 ± 20 [†]	
V̇O ₂ effort maximal, L/min	pré	0,93 ± 0,31	0,91 ± 0,30	0,97 ± 0,32	
	post	0,97 ± 0,32	0,91 ± 0,30	1,04 ± 0,33 [†]	
V̇CO ₂ effort maximal, L/min	pré	0,87 ± 0,35	0,83 ± 0,35	0,92 ± 0,34	
	post	0,89 ± 0,38	0,84 ± 0,38	0,94 ± 0,38	
V̇E effort maximal, L/min	pré	36,7 ± 13,5	36,0 ± 13,5	37,6 ± 13,6	**
	post	36,5 ± 13,5	33,5 ± 12,1	40,1 ± 14,3	
FC repos	pré	84 ± 14	88 ± 15	78 ± 12	††
	post	83 ± 13	88 ± 12	77 ± 12	‡‡
FC effort maximal, bpm	pré	126 ± 19	124 ± 18	129 ± 19	
	post	124 ± 19	124 ± 17	124 ± 21 [†]	
FC 1 minute, bpm	pré	114 ± 19	118 ± 18	108 ± 18	**
	post	113 ± 19	117 ± 17	108 ± 21	**
RFC, battements	pré	12 ± 9	6 ± 6	21 ± 5	§§
	post	11 ± 9	8 ± 8	16 ± 9 [†]	§§

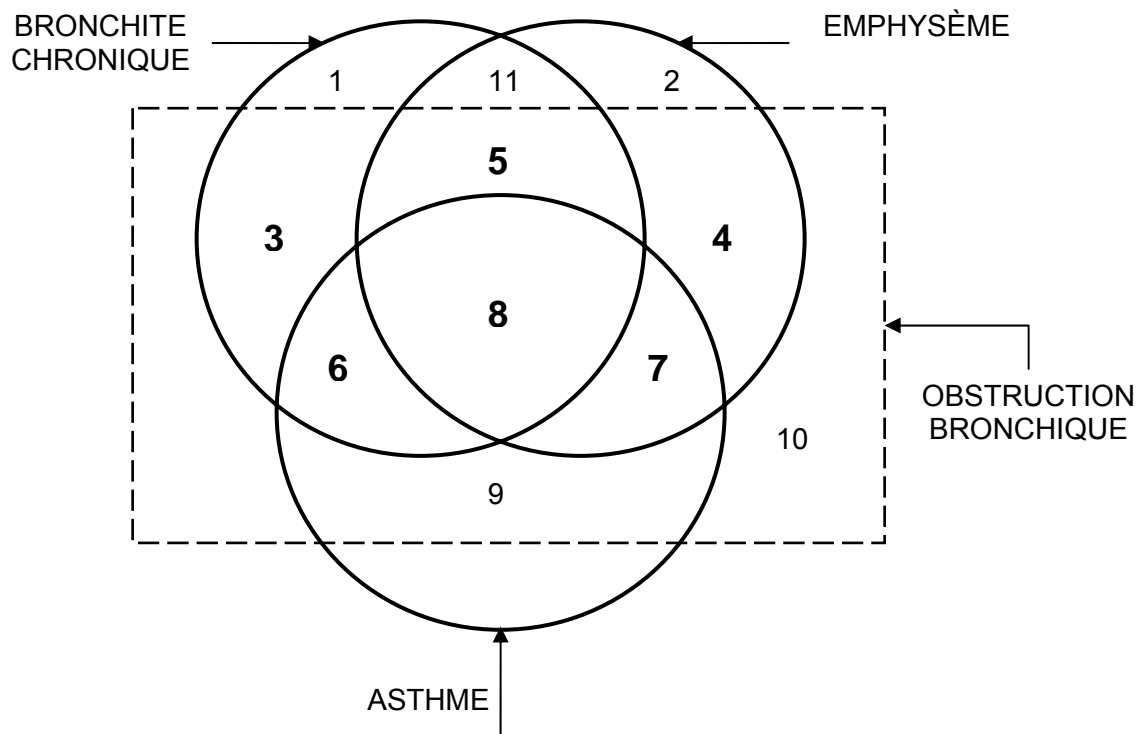
Variables continues présentées avec moyennes ± ÉT. RFC: récupération de la fréquence cardiaque; V̇O₂: consommation en oxygène; V̇CO₂: production de dioxyde de carbone; V̇E: ventilation; FC: fréquence cardiaque. Comparaisons pré vs post: *p≤0,05; †p≤0,01; ‡p≤0,001; §p≤0,0001. Comparaisons RFC ≤14 vs RFC >14: **p≤0,05; ††p≤0,01; ‡‡p≤0,001; §§p≤0,0001.

Tableau 6 – Mortalité selon la récupération de la fréquence cardiaque avant et après réadaptation respiratoire

		RFC pré réadaptation (battements)		<i>Total</i>
		≤14	>14	
RFC post réadaptation (battements)	≤14	16/39 (41%)	1/11 (9%)	17/50 (34%)
	>14	0/5 0%	2/22 (9%)	2/27 (7%)
	Total	16/44 (36%)	3/33 (9%)	19/77 (25%)

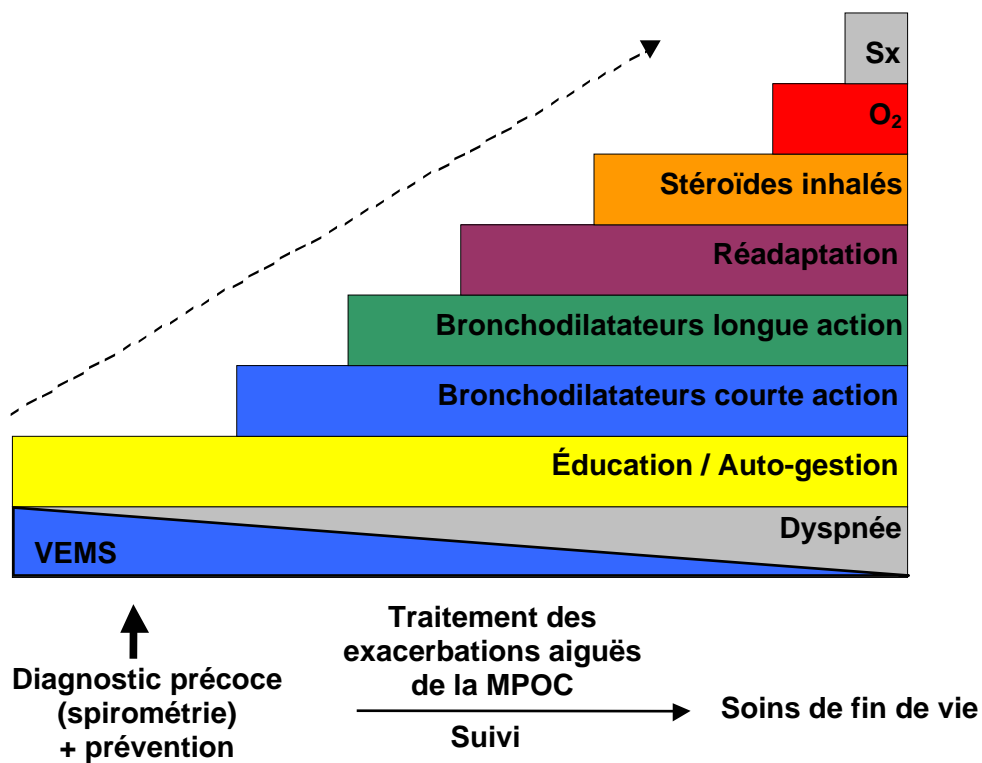
Rapport de cotes (coin supérieur gauche comparé à l'ensemble des autres patients): 8,12 [2,12-31,02].

Figure 1 – Schéma de la maladie pulmonaire obstructive chronique



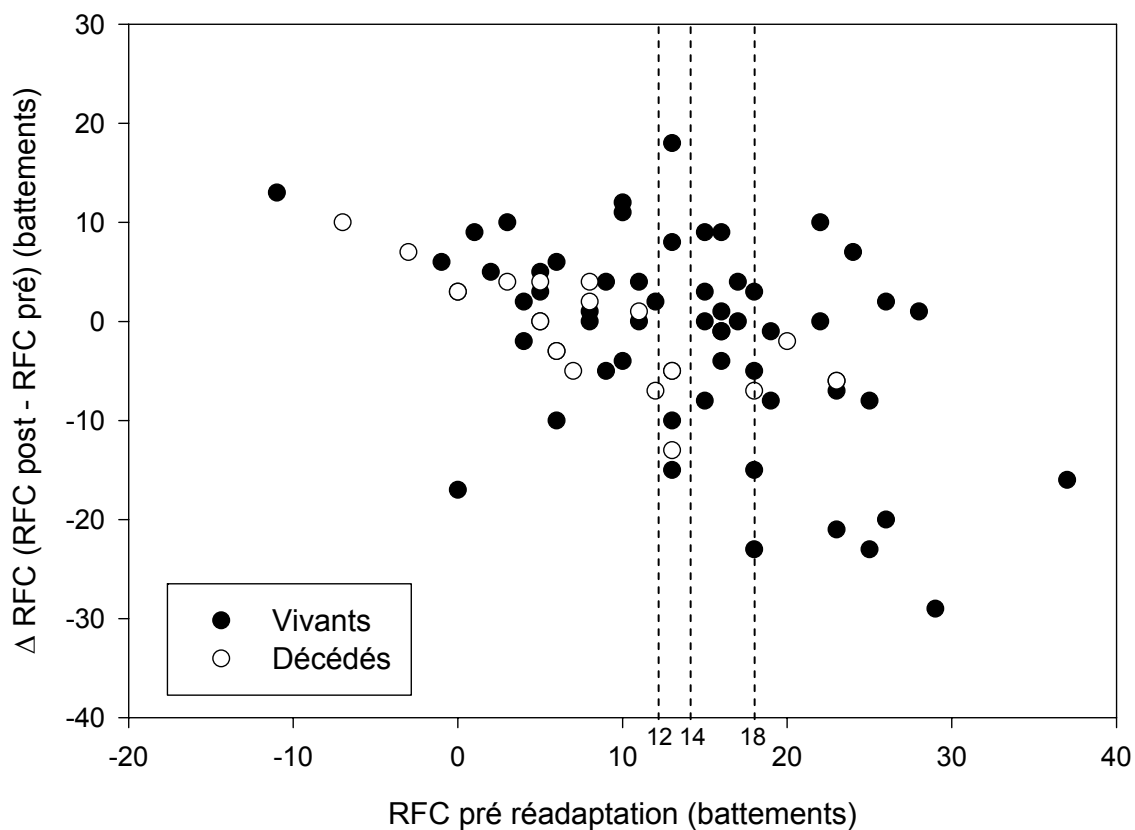
Ce diagramme de Venn non proportionnel montre les sous-ensembles de patients présentant une bronchite chronique, de l'emphysème et de l'asthme. Les sous-ensembles 3, 4, 5, 6, 7 et 8 représentent les catégories de patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). L'asthme est par définition associé à une obstruction bronchique réversible; les patients asthmatiques dont l'obstruction bronchique est complètement réversible (9) ne présentent donc pas de MPOC. Toutefois, comme dans plusieurs cas il est virtuellement impossible de différencier les asthmatiques dont l'obstruction bronchique n'est pas totalement réversible des personnes avec bronchite chronique et/ou emphysème ayant une obstruction partiellement réversible des voies aériennes avec une hyperréactivité bronchique, les patients avec asthme chronique sont considérés en tant que patients atteints de MPOC (6, 7 et 8). La bronchite chronique et l'emphysème avec obstruction bronchique surviennent habituellement ensemble (5), et certains patients peuvent présenter un asthme associé à ces deux maladies (8). Les asthmatiques exposés à une irritation chronique (ex.: fumée de cigarette) peuvent développer une toux productive chronique, caractéristique de la bronchite chronique (6). Les personnes atteintes de bronchite chronique et/ou d'emphysème sans obstruction bronchique (1, 2, 11) ne sont pas classifiées comme ayant une MPOC. Adapté de *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:S77-121¹¹¹.

Figure 2 – Traitement recommandé de la maladie pulmonaire obstructive chronique



Lignes directrices 2003 de la Société canadienne de thoracologie¹.

Figure 3 – Variation de la récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire en fonction de la récupération avant réadaptation



RFC: récupération de la fréquence cardiaque.

Figure 4 – Répartition des patients selon la variation de récupération de la fréquence cardiaque après réadaptation respiratoire

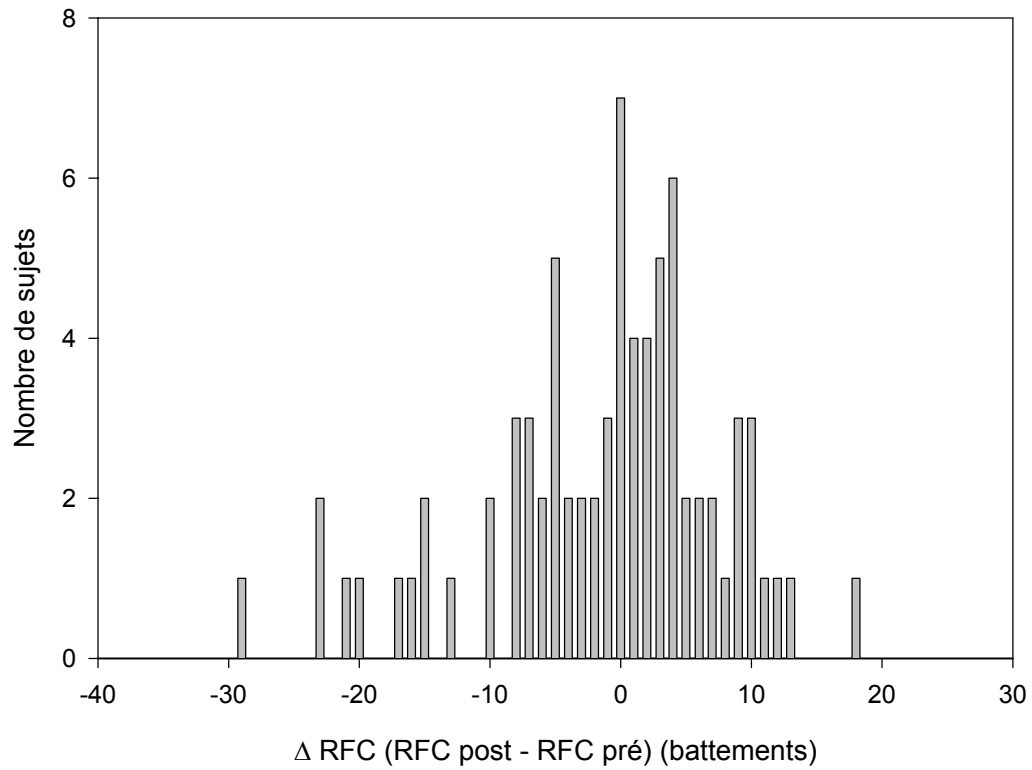
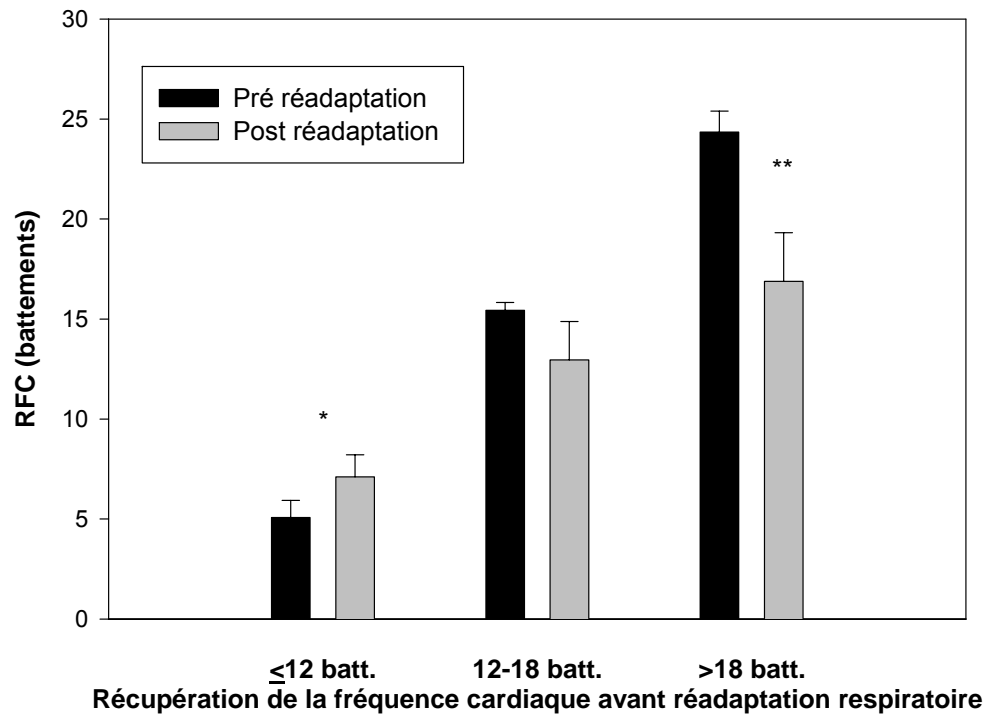


Figure 5 – Récupération de la fréquence cardiaque avant et après réadaptation respiratoire



Moyenne \pm erreur type. RFC: récupération de la fréquence cardiaque; batt.: battements. * $p = 0,05$ pré vs post réadaptation; ** $p = 0,01$ pré vs post réadaptation.

Annexe 1 – Tests de fonction respiratoire

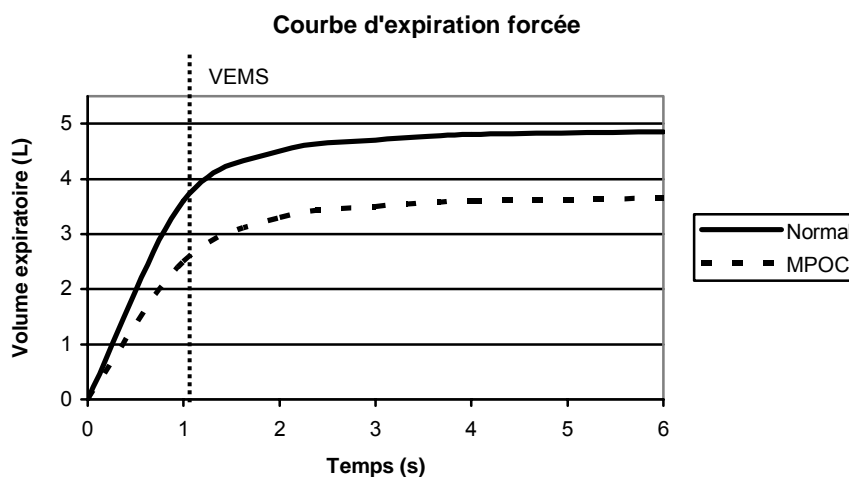
Les tests de fonction respiratoire comportent la spirométrie, les volumes pulmonaires, la diffusion, les gaz artériels et l'oxymétrie. Ces tests sont ici brièvement décrits et accompagnés des résultats attendus chez un patient atteint de MPOC.

La spirométrie mesure le volume d'air pouvant être inspiré et expiré par le patient ainsi que les débits liés à ces manœuvres.

Capacité vitale forcée (CVF): mesure le volume d'air expiré après une inspiration maximale jusqu'à l'expiration maximale; diminuée dans la MPOC.

Volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS): mesure le volume d'air maximal pouvant être expiré en une seconde; diminué dans la MPOC.

Indice de Tiffeneau (VEMS/CVF): diminué dans la MPOC.



Les volumes pulmonaires peuvent aussi être mesurés pour préciser la fonction respiratoire.

Capacité pulmonaire totale (CPT): (volume résiduel + capacité vitale): volume maximal d'air pouvant être contenu dans les poumons; augmentée dans la MPOC.

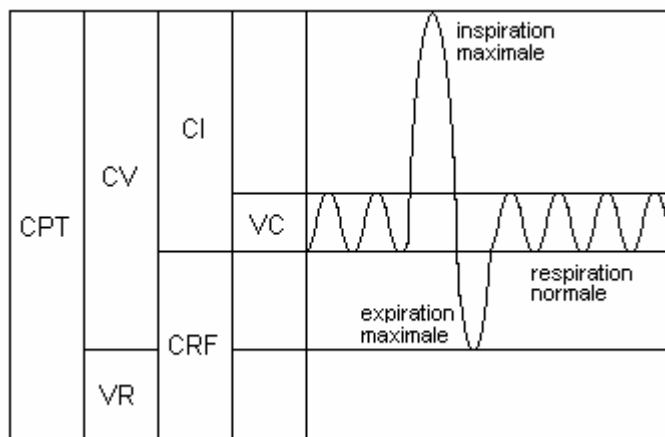
Capacité vitale (CV): volume d'air maximal pouvant être expiré; diminuée dans la MPOC.

Volume résiduel (VR): volume d'air demeurant dans les poumons après une expiration maximale; augmenté dans la MPOC.

Capacité inspiratoire (CI): volume maximal d'air pouvant être inspiré après une expiration normale; diminuée dans la MPOC.

Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF): volume d'air demeurant dans les poumons après une expiration normale; augmentée dans la MPOC.

Volume courant (VC): volume d'air inspiré et expiré à chaque respiration normale; normal ou diminué dans la MPOC.



La capacité de diffusion reflète la facilité avec laquelle les gaz transitent des poumons au sang dans les alvéoles pulmonaires. Elle peut être diminuée dans la MPOC, en présence d'emphysème pulmonaire (diminution de la surface d'échanges gazeux par destruction du parenchyme pulmonaire).

Les gaz artériels sont mesurés à partir d'une ponction artérielle, souvent au poignet. Le pH du sang est mesuré, tout comme la pression artérielle en oxygène (PaO_2), la pression artérielle en dioxyde de carbone ($PaCO_2$) et la saturation artérielle en oxygène (SaO_2).

L'oxymétrie permet de mesurer la SaO_2 de manière non invasive à partir d'un capteur placé à la surface de la peau.

Inspiré de *Understanding Pulmonary Function Tests*, publication de l'Alpha-1 Association, Washington DC, 2001.

Annexe 2 – Gradation de la dyspnée selon le Conseil de recherche médicale

Niveau de dyspnée	Caractéristiques
Grade 1	Dyspnée lors d'un exercice intense.
Grade 2	Dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente légère.
Grade 3	Marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou doit s'arrêter pour respirer lorsque marche à son propre rythme sur terrain plat.
Grade 4	Doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 100 verges (90 mètres).
Grade 5	Trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement.

Adapté de la référence¹.