



Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Définitions, classification, facteurs pronostiques

Les définitions utilisées dans ce paragraphe sont fondées sur celles des Sociétés savantes de Pneumologie des États-Unis, du Canada, d'Europe, de Grande-Bretagne et de France [1-5].

Question 1 : Définitions

Q1-1 : Comment définir la BPCO ?

La BPCO est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. La cause la plus fréquente est le tabagisme. Cette obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants...).

Les maladies suivantes ne font pas partie de la BPCO :

- l'asthme ;
- les dilatations des bronches et l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose.

La présence de dilatations des bronches est possible dans la BPCO mais elles ne constituent pas alors l'élément central de la pathologie. L'évolution de la BPCO est marquée par :

- un déclin accéléré de la fonction respiratoire ;
- un risque d'exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital ;
- un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne notamment liés à la dyspnée.

L'évolution de la maladie peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique. Il existe fréquemment des comorbidités¹ qui doivent être recherchées car elles aggravent les symptômes et le pronostic.

1 Comorbidités : présence d'une ou plusieurs affections ou maladies chroniques coexistant avec la BPCO sans préjuger d'un lien causal.

Le terme de décompensation n'est pas intégré à la définition proposée de la BPCO afin de faciliter la compréhension et de limiter le nombre de notions abordées dans cette partie. Le terme « décompensation » est défini dans l'item « Comment définir une exacerbation ? ».

Q1-2 : Comment définir le trouble ventilatoire obstructif de la BPCO ?

Le diagnostic de trouble ventilatoire obstructif est fondé sur la spirométrie avec la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF).

Le trouble ventilatoire obstructif de la BPCO est défini par un rapport VEMS/CVF < 70 % après administration d'un bronchodilatateur.

Les indications des autres examens fonctionnels respiratoires sont portées par le pneumologue en fonction de la présentation clinique et du stade évolutif de la BPCO. La mesure de la capacité vitale lente permet en particulier une évaluation plus précise du trouble ventilatoire obstructif. Dans un souci d'harmonisation avec les recommandations internationales, le rapport VEMS/CVF a été choisi pour définir le trouble ventilatoire obstructif.

Q1-3 : Comment définir la bronchite chronique ?

La définition est clinique : toux et expectoration chroniques (au moins 3 mois par an et depuis au moins deux années consécutives), sans autre cause identifiée. La présence d'une bronchite chronique doit faire rechercher une BPCO par une spirométrie. Le diagnostic est retenu si le rapport VEMS/CVF est < 70 % après administration d'un bronchodilatateur. L'absence de bronchite chronique n'exclut pas une BPCO. Le pourcentage de patients présentant une BPCO sans toux ni expectoration varie selon les séries de 26 à 90 % des cas et semble diminuer avec la sévérité de la BPCO [6-8].

Q1-4 : Comment définir l'emphysème ?

La définition est anatomique : il s'agit d'un élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales, associé à la destruction des parois alvéolaires. On distingue deux types d'emphysème souvent associés : l'emphysème centro-lobulaire et l'emphysème pan-lobulaire.

L'emphysème centro-lobulaire se caractérise la dilatation des espaces aériens et la destruction des parois alvéolaires situées au centre du lobule. L'emphysème pan-lobulaire correspond à une dilatation et une destruction plus distales des espaces aériens.

Une BPCO dont la symptomatologie est dominée par une dyspnée limitant l'activité doit faire rechercher un emphysème, en particulier chez le sujet de moins de 65 ans. En effet, l'importance et la nature (centro-lobulaire ou pan-lobulaire) de l'emphysème confirmées par le scanner thoracique, peuvent avoir une incidence sur le choix des investigations diagnostiques et des traitements.

Q1-5 : Comment définir l'insuffisance respiratoire chronique de la BPCO ?

L'insuffisance respiratoire chronique se définit par l'incapacité permanente de l'appareil respiratoire à assurer une hématoxémie normale au repos. Cette définition est fondée par convention sur une valeur de pression partielle en oxygène (PaO_2) < 70 mmHg (9,3 kPa) sur deux mesures des gaz du sang artériel à l'état stable à au moins 3 semaines d'intervalle. L'insuffisance respiratoire chronique est qualifiée de grave quand la valeur de la PaO_2 est ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) ou < 60 mmHg (8 kPa) avec des signes d'insuffisance ventriculaire droite ou une polyglobulie.

La définition de l'insuffisance respiratoire chronique, fondée sur la mesure de la PaO_2 , ne s'applique pas dans le cas d'une cardiopathie avec shunt droit-gauche.

Q1-6 : Comment définir une exacerbation ?

L'exacerbation est définie par une majoration des symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes (en pratique, d'une durée ≥ 48 h ou justifiant une modification thérapeutique).

Les critères couramment utilisés sont l'augmentation de la dyspnée, de la toux, du volume de l'expectoration ou la modification de l'expectoration (aspect purulent).

L'exacerbation peut être un mode de découverte de la BPCO.

L'exacerbation peut mettre en jeu le pronostic vital, on parle alors d'exacerbation sévère ou de décompensation.

Question 2 : Comment évaluer la sévérité de la BPCO ?

Les recommandations utilisées dans ce paragraphe sont issues de celles des Sociétés savantes de Pneumologie des États-Unis, du Canada, d'Europe, de Grande-Bretagne et de France [1-5].

La classification de la sévérité repose sur les résultats du VEMS à la spirométrie et comprend 4 stades. Cette classification est à visée essentiellement didactique et ne résume pas à elle seule la sévérité de la maladie. Il faut tenir compte également des symptômes cliniques et notamment de la dyspnée d'effort.

Au cours de la BPCO, la décroissance annuelle du VEMS est en moyenne, plus rapide que celle mesurée chez les non-fumeurs (Fig. 1 en Annexe). Cette décroissance n'est pas linéaire, et elle varie en fonction des individus.

Q2-1 : La sévérité de la BPCO est évaluée sur les données spirométriques

On décrit, par convention, 4 stades de la BPCO dont le niveau de sévérité dépend du VEMS (Tableau 1) allant du stade léger au stade très sévère (cf. texte court).

Q2-2 : Les données cliniques sont à prendre en compte dans l'évaluation de la sévérité

Bien que l'intensité des symptômes soit mal corrélée avec les stades de sévérité de la classification spirométrique de la BPCO, les symptômes cliniques et leur intensité sont pris en compte dans le choix des investigations diagnostiques et des traitements.

Tableau 1 Classification spirométrique de la BPCO en stades de sévérité.	
Classification de la BPCO en stades de sévérité	
Stade I : léger	VEMS/CVF < 70 %
Stade II : modéré	VEMS ≥ 80 % valeur prédite
Stade III : sévère	50 % \leq VEMS < 80 % valeur prédite
Stade IV : très sévère	30 % \leq VEMS < 50 % valeur prédite
	VEMS < 30 % valeur prédite
	ou VEMS < 50 % valeur prédite avec insuffisance respiratoire chronique grave

La valeur prédite est définie par des abaques, prenant en compte l'âge, le sexe, la taille et l'origine ethnique [82].

À tous les stades, une toux et une expectoration chroniques peuvent être présentes.

Au stade I, les patients ne sont habituellement pas dyspnéiques. Au stade II, il existe fréquemment une dyspnée d'effort souvent méconnue. Au stade III, les patients présentent le plus souvent une dyspnée avec une diminution de la capacité d'exercice, une fatigue, parfois associées à des épisodes d'exacerbations répétées, ceci ayant un impact sur leur qualité de vie à l'origine d'un handicap important. Au stade IV, la qualité de vie est très altérée. Il existe le plus souvent une dyspnée au moindre effort ou une dyspnée de repos associée parfois à des signes d'insuffisance cardiaque droite.

À tous les stades, l'intensité de la dyspnée est fréquemment sous-évaluée. La fréquence des consultations varie selon la sévérité de la maladie et d'autres facteurs intercurrents. Il faut chercher la nature de l'effort susceptible d'induire une dyspnée. Différentes échelles sont disponibles, notamment celle du *Medical Research Council* (MRC), dite aussi de Sadoul qui l'a adaptée et traduite en français ou l'échelle modifiée du MRC (MMRC). L'échelle du MMRC inclut 5 stades. Stade 0 : dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages) ; stade 1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente ; stade 2 : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ; stade 3 : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat ; stade 4 : dyspnée au moindre effort.

Question 3 : Quelles sont les causes de mortalité dans la BPCO ?

L'analyse des causes de mortalité chez les patients atteints de BPCO repose sur trois catégories d'études :

- Les études cliniques rétrospectives : elles portent sur de petites cohortes de patients décédés (bas niveau de preuve).
- Les études portant sur l'analyse des certificats de décès à l'échelle d'un pays ou d'une région : ces études se heurtent à la difficulté de différencier la cause principale de mortalité des causes ayant contribué au décès [9,10]. Elles sous-estiment l'impact de la BPCO sur la mortalité au profit de diagnostics plus faciles à établir (infarctus du myocarde, cancers) (bas niveau de preuve).
- Les études de suivi de cohortes prospectives : ces études, peu nombreuses, fournissent des renseignements précieux, mais sur des groupes de patients sélectionnés (haut niveau de preuve).

Une recherche bibliographique exhaustive à partir de la MESH Database a été faite selon les étapes suivantes :

- Recherche "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" [Mesh] OR "Pulmonary Emphysema" [Mesh] OR "Bronchitis, Chronic" [Mesh] : 22 542 articles.
- Recherche «Mortality» [OR "Death" Mesh] : 196 545 articles.
- Recherche "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" [Mesh] OR "Pulmonary Emphysema" [Mesh] OR "Bronchitis, Chronic" [Mesh] AND "Mortality" [Mesh] : 638 articles.
- Limits = Humans and English : 514 articles.

- Exclusion = reviews, systematic reviews, editorials : 404 articles.

Les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais, les revues de la littérature et les éditoriaux ont été exclus de l'analyse. Cette recherche bibliographique a permis de prédéfinir 404 articles répondant à ces critères. Les articles ne citant pas les causes de décès ou ne présentant pas une méthodologie satisfaisante n'ont pas été conservés ($n = 390$).

Dans le Tableau 1 (en Annexe), les 14 articles sélectionnés sont présentés selon leur méthodologie : études cliniques (prospectives ou rétrospectives), cause de décès à partir des certificats de décès et cohortes à partir des bases médico-administratives.

Les principales causes de mortalité chez les patients atteints de BPCO sont l'insuffisance respiratoire, les maladies cardiovasculaires et les cancers (en particulier le cancer bronchique).

La mortalité par pathologie cardiovasculaire est responsable de 20 à 40 % des décès chez les patients atteints de BPCO, à tous les stades de sévérité de l'obstruction bronchique.

La mortalité d'origine respiratoire (insuffisance respiratoire aiguë) représente de l'ordre de 10 % des cas de décès chez les patients en GOLD 1 [11]. La mortalité d'origine respiratoire augmente avec la sévérité de l'obstruction bronchique : ainsi, la mortalité d'origine respiratoire peut atteindre jusqu'à 50 % chez les patients ayant un VEMS à 50 % de la valeur prédite et jusqu'à 60 % des causes de mortalité chez les patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur prédite [12,13].

Les cancers, en particulier le cancer bronchique, sont des causes de mortalité importante chez les patients atteints de BPCO. Ils sont responsables de plus de 40 % des décès chez des patients ayant une BPCO GOLD 1 [11] et de 10 à 20 % des décès chez les patients ayant une atteinte respiratoire plus sévère.

La figure 2 illustre ces données (Fig. 2 en Annexe, [14], adapté de [15]).

Question 4 : Quels sont les facteurs pronostiques de mortalité chez les patients atteints de BPCO ?

De nombreux facteurs pronostiques ont été mis en évidence, répertoriés dans le Tableau 2 (en Annexe).

Parmi les facteurs pronostiques, outre la fonction respiratoire (VEMS), la fréquence et la sévérité des exacerbations, le rôle des comorbidités a récemment été souligné.

Aucun facteur pronostique pris isolément ne permet de déterminer le pronostic pour un individu donné. Le score composite BODE (valeur de 0 à 10) apparaît actuellement comme le meilleur facteur prédictif de la survie [12]. Ce score prend en compte l'indice de masse corporelle (B), la sévérité de l'obstruction mesurée par le VEMS (O), l'intensité de la dyspnée évaluée par une échelle modifiée du *Medical Research Council*, MMRC, (D) et la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (E) (Tableau 3 en Annexe). La mortalité à 4 ans est de 15 % pour un score BODE entre

0 et 2, 30 % pour un score entre 3 et 4, 40 % pour un score entre 5 et 6, et de 80 % pour un score BODE entre 7 et 10 (cf. Figure 3 en Annexe). Ce score BODE prédit mieux la mortalité que chacune de ses composantes prises isolément (haut niveau de preuve).

Clinique

À côté de la sévérité de la dyspnée (évaluée par de nombreuses échelles dont l'échelle modifiée du MRC), trois études ont mis en évidence un excès de mortalité chez les patients présentant une BPCO avec une toux et une expectoration chronique [16-18] (bas niveau de preuve).

L'activité physique est très diminuée chez les patients atteints de BPCO dès les stades précoces [19]. Les exacerbations sévères sont responsables d'une baisse durable de l'activité physique qui persiste à distance de l'exacerbation [20]. L'activité physique régulière serait associée à une réduction du nombre d'hospitalisations, à une survie plus prolongée et à un déclin moins rapide du VEMS chez les sujets fumeurs [21,22] (bas niveau de preuve).

Poursuite de l'intoxication tabagique

L'arrêt du tabac dans le cadre d'une prise en charge avec programme d'aide au sevrage tabagique diminue la mortalité globale mais également la mortalité par cancer broncho-pulmonaire et de cause cardio-vasculaire [11] (haut niveau de preuve).

Exacerbations sévères

Les exacerbations avec hospitalisation dans les 12 derniers mois sont un facteur de risque de mortalité [23,24]. La fréquence annuelle des exacerbations sévères (≥ 3) serait également un facteur de mauvais pronostic [25]. Les patients âgés de plus de 65 ans ayant une accélération du déclin du VEMS seraient plus à risque de présenter des exacerbations pouvant menacer le pronostic vital [26] (bas niveau de preuve).

Fonction respiratoire

Le VEMS est le paramètre le plus étudié. Un VEMS après bronchodilatation inférieur à 30 % est associé à une mortalité élevée, de l'ordre de 40 % à 3 ans [27]. La vitesse de déclin du VEMS est un bon marqueur de la progression de la maladie et de la mortalité [27].

Parmi les autres variables d'études de la fonction respiratoire et des échanges gazeux (PaO_2 , PaCO_2 , TCO), l'hyperinflation statique (évaluée par un rapport CI/CPT > 25 %) pourrait être un meilleur facteur pronostique [28] que les autres variables fonctionnelles respiratoires prises isolément tels que le VEMS, la dyspnée, le test de marche de 6 minutes (bas niveau de preuve).

Performance à l'exercice (Tableau 4 en Annexe)

La distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes et la VO_2 max (mesurée lors d'un test d'effort maximal) sont des facteurs prédictifs de mortalité indépendants du VEMS (haut niveau). Les valeurs pronostiques des résultats fournis par ces deux tests sont comparables mais le test de marche de 6 minutes est de réalisation plus simple [29-32].

État nutritionnel (Tableaux 5 et 6 en Annexe)

La dénutrition, appréciée par un indice de masse corporelle abaissé ($< 20 \text{ kg/m}^2$) est d'autant plus fréquente que le VEMS est abaissé (prévalence de 2 à 5 % en GOLD I-II et de 10 à 30 % en GOLD III-IV). Elle est plus fréquemment retrouvée chez les femmes que chez les hommes. Un indice de masse corporelle abaissé ($< 20 \text{ kg/m}^2$) est un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues et de mortalité par BPCO indépendant du VEMS (haut niveau de preuve) [33-41]. L'effet de la dénutrition sur la survie est plus important chez les patients ayant un VEMS < 50 % de la valeur prédite.

La diminution de la masse maigre (appréciée par impédancemétrie ou par mesure anthropométrique - périmètre brachial-) ou de la masse musculaire quadricipitale (mesurée par un scanner de la cuisse) sont des facteurs pronostiques de mortalité indépendants. La diminution de la masse maigre (indice de masse maigre $< 16 \text{ kg/m}^2$ chez l'homme et $< 15 \text{ kg/m}^2$ chez la femme) est retrouvée chez des sujets ayant un IMC normal et est prédictive de mortalité chez ces sujets. L'étude de la composition corporelle apporterait des renseignements pronostiques supplémentaires par rapport à l'IMC (bas niveau de preuve) [39,40,42-45].

Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire est une complication fréquente de la BPCO à partir du stade III de GOLD. Elle est principalement due à la présence d'une hypoxie alvéolaire. Cette hypertension pulmonaire est le plus souvent légère ou modérée. Actuellement, la plupart des patients à risque d'hypertension pulmonaire ou ceux ayant déjà une hypertension pulmonaire sont traités par oxygénothérapie de longue durée (OLD). La présence d'une hypertension pulmonaire avec une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg avant le début d'un traitement par OLD serait malgré tout d'après une seule étude associée à une espérance de vie plus courte [46] (bas niveau de preuve).

Comorbidités

Index de Charlson

L'index de Charlson est un outil de mesure des comorbidités prenant en compte 17 pathologies chroniques [47]. Bien que validé sur des cohortes de patients hospitalisés pour motifs chirurgicaux, il est largement utilisé dans les études pronostiques sur la mortalité des patients atteints de BPCO. Un index de Charlson augmenté est un facteur indépendant de

mortalité, après prise en compte de l'âge et des principaux facteurs pronostiques [23,25,37,48].

Anémie

L'anémie, définie par une hémoglobinémie < 13 g/dl chez l'homme et < 12 g/dl chez la femme, est actuellement plus fréquente que la polyglobulie chez les patients atteints de BPCO [49,50] (haut niveau de preuve). Sa fréquence, qui varie selon les groupes de patients étudiés, pourrait être de 10 à 30 % (voir Tableau 8 en Annexe) [49-54]. L'anémie semble associée à une augmentation de la dyspnée (bas niveau de preuve), à une réduction de la capacité à l'exercice évaluée par le test de marche de 6 minutes (bas niveau de preuve). Sa présence a également été corrélée à une augmentation des coûts de santé et de l'utilisation du système de soins (bas niveau de preuve). Elle a été associée à une augmentation de la mortalité [49-51] mais ne serait pas un facteur pronostique indépendant de mortalité (bas niveau) [50].

Pathologies cardio-vasculaires

Les pathologies cardiovasculaires (coronaropathie, insuffisance cardiaque gauche et mort subite) sont des causes fréquentes de mortalité chez les patients atteints de BPCO (voir la section 3, Causes de mortalité). Ces pathologies surviennent fréquemment chez les patients atteints de BPCO du fait de facteurs de risques communs (vieillesse, tabagisme). L'abaissement du VEMS pourrait être un facteur de risque indépendant de coronaropathie [10,55] (bas niveau de preuve).

Troubles cognitifs

L'existence de troubles cognitifs évalués par l'incapacité de reproduire un dessin simple pourrait être un facteur de risque indépendant de mortalité [56] (très bas niveau de preuve).

Troubles anxieux et dépression

Troubles anxieux et dépression sont réputés fréquents dans la BPCO mais les études estimant leur prévalence sont peu nombreuses et contradictoires [57]. La prévalence des troubles anxieux chez les patients BPCO est estimée entre 10 et 33 % [58,59]. La relation entre dépression et sévérité de l'obstruction bronchique n'est pas établie avec certitude [60]. Les troubles anxieux sont évalués à l'aide de questionnaires tels le HARS (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) ou le Beck Depression Inventory (BDI) qui permettent une estimation quantitative de l'intensité de l'anxiété [61]. Les troubles anxieux chez le patient atteint de BPCO ont un impact sur la qualité de vie et la fréquence des hospitalisations [62]. L'impact de l'anxiété sur la mortalité est discuté. Une seule étude prospective chez des patients au stade de la mise sous OLD, montre que l'anxiété importante est un facteur prédictif négatif de la survie uniquement dans le groupe des femmes [63].

Il n'y a pas de lien de cause à effet démontré entre BPCO et dépression [64]. La dépression est plus fréquente chez le patient atteint de BPCO que dans la population générale. La prévalence, variable (7-42 %) [65], augmente (25-30 %) après une hospitalisation pour exacerbation [66] et est liée à la sévérité de la BPCO [67,68] et à l'utilisation au long cours des corticoïdes systémiques [69].

La dépression peut conduire au refus de soins, en particulier lors d'exacerbation [70]. La mortalité globale est plus élevée dans le groupe des patients atteints de BPCO et dépressifs [71,72].

CRP ultrasensible

L'élévation modérée de la C-reactive protein (CRP) plasmatique mesurée par une méthode ultrasensible est retrouvée dans un sous-groupe de patients atteints de BPCO. L'élévation de la CRP plasmatique en état stable pourrait être un facteur pronostique de mortalité [73] mais cette donnée n'a pas été confirmée par toutes les études [74,75].

Thérapeutiques

Oxygénothérapie de longue durée

L'hypoxémie est un facteur de mauvais pronostic au cours de la BPCO. L'OLD, administrée au moins 15 h/j, améliore la survie chez les patients ayant une hypoxémie sévère [76-78]. Une analyse Cochrane de 6 essais randomisés contrôlés sur l'effet de l'OLD chez des patients présentant une hypoxémie légère à modérée ou avec seulement une désaturation nocturne en oxygène ne met pas en évidence d'effet sur la survie à 3 ans [79].

Corticothérapie

Chez les patients devant être hospitalisés en unité de soins intensifs pour exacerbation aiguë, la prise de corticoïdes systémiques au long cours est un facteur de risque indépendant de mortalité à 1 an [80]. L'utilisation de corticoïdes oraux augmente également la mortalité dans le collectif des 511 patients du National Emphysema Treatment Trial traités par une procédure chirurgicale de réduction de volume pulmonaire [81].

Références

Nota Bene : les références 82-97 renvoient à des articles cités dans les tableaux en Annexe.

- [1] O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2007 update. *Can Respir J* 2007;14 Suppl B:5B-32B.
- [2] Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la BPCO. *Rev Mal Respir* 2003;20:57-9.

- [3] GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2007. Available from: <http://www.goldcopd.com>.
- [4] Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Clinical Excellence, 2004. <http://www.nice.org.uk>.
- [5] Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- [6] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975-82.
- [7] Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- [8] Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:329-32.
- [9] Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003;22:809-14.
- [10] Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514-9.
- [11] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
- [12] Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- [13] Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Bagniroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43-7.
- [14] Rodriguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:842-7.
- [15] Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
- [16] Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Lofdahl CG. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005;6:98.
- [17] Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990;45:579-85.
- [18] Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130:1129-37.
- [19] Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-7.
- [20] Pitta F, Troosters T, Probst VS, Spruit MA, Decramer M, Gosselink R. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest* 2006;129:536-44.
- [21] Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006;61:772-8.
- [22] Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:458-63.
- [23] Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121:1441-8.
- [24] Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Espana PP, et al. Predictors of Mortality in Patients with Stable COPD. *J Gen Intern Med* 2008;23:1829-34. Epub 2008 Sep 16.
- [25] Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
- [26] Mannino DM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax* 2006;61:472-7.
- [27] Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
- [28] Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:591-7.
- [29] Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:535-40.
- [30] Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest* 2007;132:1778-85.
- [31] Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996;9:431-5.
- [32] Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004;23:28-33.
- [33] Chailleux E, Laaban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest* 2003;123:1460-6.
- [34] Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I, Cynober L, Gerard-Boncompain M, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126:540-6.
- [35] Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Gislason T, Lindberg E, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2007;101:1954-60.
- [36] Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
- [37] Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-96.
- [38] Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
- [39] Soler-Cataluna JJ, Sanchez-Sanchez L, Martinez-Garcia MA, Sanchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 2005;128:2108-15.
- [40] Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a

- random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79-83.
- [41] Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest* 2005;127:1904-10.
- [42] Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, 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;166:809-13.
- [43] Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:53-9.
- [44] Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99:1004-9.
- [45] Coleta KD, Silveira LV, Lima DF, Rampinelli EA, Godoy I. Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respir Med* 2008;102:512-8.
- [46] Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-8.
- [47] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51.
- [48] Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746-52.
- [49] Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatoire Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128:1201-8.
- [50] Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Resp J* 2007;29:923-9.
- [51] Halpern MT, Zilberberg MD, Schmier JK, Lau EC, Shorr AF. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:17.
- [52] John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-9.
- [53] John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006;111:365-70.
- [54] Mannino DM, Shorr AF, Doyle JJ, Stern LS, Dolgitsier M, Siegartel LR, Zilberberg MD. Prevalence of anemia in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A615.
- [55] Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.
- [56] Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, Trojano L, Acanfora D, Spada A, et al. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest* 2006;130:1687-94.
- [57] Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008;31:667-77.
- [58] Dowson CA, Kuijjer RG, Mulder RT. Anxiety and self-management behaviour in chronic obstructive pulmonary disease: what has been learned? *Chron Respir Dis* 2004;1:213-20.
- [59] Hynninen KM, Breivte MH, Wiborg AB, Pallesen S, Nordhus IH. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Psychosom Res* 2005;59:429-43.
- [60] Dowson C, Laing R, Barraclough R, Town I, Mulder R, Norris K, Drennan C. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001;114:447-9.
- [61] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
- [62] Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94:841-6.
- [63] Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. The impact of anxiety, depression and living alone in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2002;11:309-16.
- [64] Wamboldt FS. Anxiety and depression in COPD: a call (and need) for further research. *COPD* 2005;2:199-201.
- [65] van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999;54:688-92.
- [66] Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Suppli Ulrik C, Brondum E, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD: a multicentre study in the Nordic countries. *Respir Med* 2006;100:87-93.
- [67] van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, CJ IJ, van der Zee JS, Schade E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412-6.
- [68] Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005;26:242-8.
- [69] Gift AG, Wood RM, Cahill CA. Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Stud* 1989;26:281-6.
- [70] Stapleton RD, Nielsen EL, Engelberg RA, Patrick DL, Curtis JR. Association of depression and life-sustaining treatment preferences in patients with COPD. *Chest* 2005;127:328-34.
- [71] Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-7.
- [72] Johannes AM. Depression and COPD in older people: a review and discussion. *Br J Community Nurs* 2005;10:42-6.
- [73] Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-5.
- [74] de Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006;27:902-7.
- [75] Man SF, Xing L, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, et al. Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J* 2008;32:1451-7.
- [76] Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
- [77] Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
- [78] Strom K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:585-91.
- [79] Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001744.
- [80] Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003;124:459-67.

- [81] Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, DeCamp MM, Jr., Ginsburg ME, McKenna RJ, Jr., et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:43-53.
- [82] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
- [83] McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-5.
- [84] Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
- [85] Bale G, Martinez-Camblor P, Burge PS, Soriano JB. Long-term mortality follow-up of the ISOLDE participants: causes of death during 13 years after trial completion. *Respir Med* 2008;102:1468-72.
- [86] Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006;28:781-5.
- [87] Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
- [88] Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640-6.
- [89] Vilkinan S, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival and cause of death among elderly chronic obstructive pulmonary disease patients after first admission to hospital. *Respiration* 1997;64:281-4.
- [90] Keistinen T, Tuuponen T, Kivela SL. Survival experience of the population needing hospital treatment for asthma or COPD at age 50-54 years. *Respir Med* 1998;92:568-72.
- [91] Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, Eilstein D, Delmas MC. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979-2002: a multiple cause analysis. *Thorax* 2006;61:930-4.
- [92] Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:814-8.
- [93] Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121:1434-40.
- [94] Bishop JM, Cross KW. Physiological variables and mortality in patients with various categories of chronic respiratory disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:495-500.
- [95] Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-9.
- [96] Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004;59:679-81.
- [97] Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-53.