



Sous l'égide de la SPLF
Coordination Sylvain Marchand-Adam

La Pneumologie fondée sur les preuves

5^e édition

9 Bronchopneumopathie chronique obstructive

**N. Roche (Paris), P.-R. Burgel (Paris), F. Chabot (Vandœuvre-lès-Nancy),
A. Chaouat (Vandœuvre-lès-Nancy), G. Deslée (Reims), P. Devillier (Suresnes),
H. Mal (Paris), T. Perez (Lille), C. Pison (Grenoble),
C. Raheison-Semjen (Bordeaux), P. Surpas (Charnay)**

Messages clés

- La catégorisation des malades atteints de BPCO tient principalement compte de la fonction respiratoire, des symptômes et de l'historique d'exacerbations.
- Deux profils évolutifs de la fonction respiratoire peuvent aboutir à la BPCO : le déclin accéléré et la croissance pulmonaire insuffisante, résultant de facteurs de risque de l'enfance et la petite enfance (tabagisme passif, infections respiratoires).
- Le principal facteur de risque reste, de loin, l'inhalation de fumée de tabac (ou de cannabis), mais les facteurs professionnels doivent aussi être pris en compte.
- La distension joue un rôle majeur dans la limitation à l'exercice.
- De nombreuses comorbidités sont fréquemment associées à la BPCO et en modulent l'impact.
- Le traitement médicamenteux repose avant tout sur les bronchodilatateurs inhalés.
- La réhabilitation a une place majeure dans la prise en charge.
- Des traitements instrumentaux ont des indications très spécifiques (support respiratoire/ventilatoire) ou sont en cours de développement (réduction de volume).

Introduction

La BPCO est définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. La cause la plus fréquente est le tabagisme. L'évolution de la BPCO est marquée par [1] [niveau de preuve 1] :

- un déclin accéléré de la fonction respiratoire,
- un risque d'exacerbation pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- un risque de handicap avec réduction de l'activité quotidienne, notamment lié à la dyspnée,
- le risque d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique,
- l'existence fréquente de comorbidités qui doivent être recherchées car elles aggravent les symptômes et le pronostic.

La maladie peut être prévenue et traitée [niveau de preuve 1], et est associée à des manifestations dépassant le cadre respiratoire [2] [niveau de preuve 3].

Le diagnostic de BPCO est évoqué à partir des symptômes et de l'exposition à des facteurs de risque. La réalisation d'une spirométrie objective la limitation des débits aériens, caractérisée par une diminution du rapport entre le VEMS et la CVF. La limitation des débits, incomplètement réversible après administration de bronchodilatateurs, est indispensable pour affirmer le diagnostic de BPCO et en apprécier la sévérité (tableau I). Le terme de BPCO exclut différentes entités telles que l'asthme, les bronchectasies, l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose et les bronchiolites chroniques. La distinction entre asthme avec obstruction bronchique chronique non complètement réversible et BPCO peut être difficile.

Tableau I - Grades de sévérité de l'obstruction bronchique

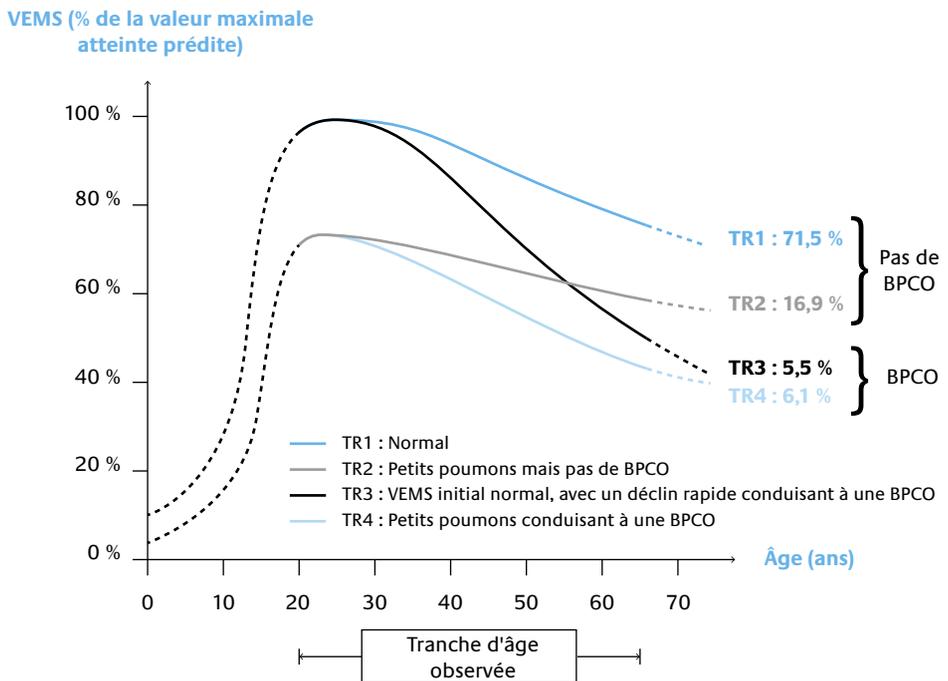
Obstruction bronchique	VEMS (% de la valeur prédite)
Légère	≥ 80 %
Modérée	[50 % - 80 %[
Sévère	[30 % - 50 %[
Très sévère	< 30 %

La BPCO peut être associée à deux entités, l'atteinte des voies aériennes et l'emphysème, ces deux entités étant souvent associées à des degrés divers. L'emphysème est défini par un élargissement anormal et permanent des espaces aériens situés au-delà des bronchioles terminales, associé à une destruction des parois alvéolaires, classiquement sans fibrose. La limitation des débits aériens, conséquence de ces deux composantes (atteinte des voies aériennes, emphysème), joue un rôle essentiel dans l'histoire naturelle de la BPCO [3] [niveau de preuve 2].

Les données récentes provenant de suivis de cohorte montrent que plusieurs « trajectoires » peuvent conduire à la BPCO : la première est l'absence de « croissance » complète de la capacité pulmonaire (figure 1). La seconde, connue de longue date, est le déclin accéléré de la fonction respiratoire [3] [niveau de preuve 2].

Figure 1 - Trajectoires fonctionnelles respiratoires susceptibles d'aboutir à une BPCO

D'après [3]



Même en absence d'obstruction bronchique, les sujets fumeurs ou ex-fumeurs peuvent présenter des symptômes respiratoires susceptibles de s'exacerber, une altération de leur état de santé général, une réduction de la performance à l'exercice, un emphysème et un piégeage aérien scanographiques [4-6] [niveau de preuve 2]. La signification de ces situations est mal connue, notamment par rapport au risque de survenue d'une BPCO.

Quoi qu'il en soit, la BPCO ne se résume pas à des résultats spirométriques. La corrélation entre le VEMS, les symptômes et l'altération de la qualité de vie est faible [7] [niveau de preuve 3]. En 2011, le comité *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) a proposé une nouvelle classification qui prend en compte les symptômes et le risque d'exacerbations, en plus du stade (dénommé maintenant grade) de sévérité de l'obstruction bronchique qui est toujours défini par la valeur du VEMS. Dans cette classification, la sévérité de la BPCO est classée en 4 groupes (A, B, C, D). Jusqu'en 2016, le risque d'exacerbation était défini selon le grade de sévérité de l'obstruction bronchique et l'historique des exacerbations. Dans un objectif de simplification, la révision majeure 2017 du document GOLD ne prend plus en compte que l'historique d'exacerbations, beaucoup plus fortement associé au risque futur que la fonction respiratoire ; la nouvelle classification ABCD qui en résulte est illustrée par la *figure 2* [2], et est utilisée pour guider les choix thérapeutiques. Pour autant, l'évaluation de la sévérité spirométrique de l'obstruction bronchique est toujours recommandée en raison de *i.* sa valeur pronostique, *ii.* son importance pour vérifier la cohérence (à un temps *t* et au cours de l'évolution) entre altération fonctionnelle et symptômes (une incohérence devant conduire notamment à envisager l'intrication avec des comorbidités par exemple cardiovasculaires) et *iii.* son utilité pour poser des indications de traitements non médicamenteux (réduction de volume, etc.).

Cette classification a pour principal intérêt de prendre en compte les points clés de l'expression clinique de la BPCO, à savoir la dyspnée (évaluée par l'échelle du MRC modifiée [mMRC]) ou l'état de santé plus global du patient (évalué par le questionnaire *COPD Assessment Test* [CAT] ou le *Clinical COPD Questionnaire* [CCQ]) et la fréquence des exacerbations. Ces différents éléments ont une valeur pronostique et représentent les objectifs de diverses thérapeutiques [1,2] [niveau de preuve 2].

Figure 2 - Classification GOLD 2017 de la BPCO

Groupes		Exacerbations par an
C	D	2 ou plus
A	B	0 ou 1
MRC < 2 CAT < 10	MRC ≥ 2 CAT ≥ 10	

Pour être en catégorie C ou D, un patient doit avoir au moins 2 exacerbations par an ou au moins 1 nécessitant une hospitalisation. Pour être en catégorie B ou D, il doit avoir, soit un mMRC ≥ 2, soit un CAT ≥ 10.

Au départ (2011), la SPLF n'avait pas adopté la nouvelle classification GOLD, la considérant comme « pilote » et attendant d'éventuelles modifications à venir [8]. La SPLF n'a pas à ce jour pris de position sur la version révisée 2017.

Quoi qu'il en soit, un grand mérite de cette initiative a été de susciter de nombreux travaux de recherche sur l'expression de la maladie, et de sensibiliser à l'importance d'une évaluation spirométrique et clinique pour juger de la sévérité et des indications thérapeutiques.

Les éléments pour comprendre

1. Étiologies

L'apparition d'une BPCO est le résultat d'une combinaison entre les facteurs d'exposition et une prédisposition génétique [niveau de preuve 3]. La susceptibilité à développer une BPCO repose probablement sur des bases polygéniques. La seule maladie héréditaire monogénique identifiée est le déficit en alpha1-antitrypsine, présent dans environ 1 % des BPCO. Des taux inférieurs à 50 mg.dL⁻¹, observés presque exclusivement chez les patients homozygotes pour l'allèle Z (ou plus rarement nul), augmentent le risque d'apparition d'un emphysème, *a fortiori* en cas de tabagisme. Des études de type gène candidat ou d'association pangénomique ont identifié différents gènes associés à la BPCO et impliqués dans différentes voies physiopathologiques en cause dans la pathogenèse de l'obstruction bronchique et/ou de l'emphysème : le stress oxydant (IREB2, HMOX1, GSTP1, SOD3), la balance protéase-antiprotéase (MMP12, MMP9, SERPINE2), l'inflammation (CCL5, CCL1, SIRT1), l'apoptose (CDC6) et la sénescence (BICD1) [9-11]. Ces études ont des discordances importantes concernant les gènes identifiés, soulignant le caractère hétérogène, complexe et plurifactoriel sur le plan génétique de la BPCO.

Des études épigénétiques ont montré l'importance des mécanismes d'acétylation, méthylation et oxydation dans la régulation génique au cours de la BPCO [12-14] [niveau de preuve 3]. Les microARN constituent une voie de recherche prometteuse, identifiant un nouvel élément de régulation génétique au cours de la BPCO [15] [niveau de preuve 3].

D'autres caractéristiques semblent être des facteurs de risque de BPCO. Historiquement, cette maladie touchait de manière presque exclusive les sujets de sexe masculin. Depuis environ 10 ans, le nombre de femmes atteintes a considérablement augmenté. Des études épidémiologiques ont même suggéré que les femmes qui fument présentent un risque accru de BPCO, ou de BPCO plus sévère à tabagisme égal par rapport aux hommes [niveau de preuve 2]. La vitesse de déclin du VEMS pourrait aussi avoir un impact plus important sur la mortalité féminine [16] [niveau de preuve 2]. Les données récentes des enfants des sujets suivis dans la cohorte Framingham montrent que le déclin moyen du VEMS chez les fumeurs persistants est de 38,2 mL.an⁻¹ chez les hommes *versus* 23,9 mL.an⁻¹ chez les femmes [17] [niveau de preuve 2].

Un autre trait phénotypique associé à un risque accru de BPCO est la présence d'une hyperréactivité bronchique, notamment chez le sujet jeune [18] [niveau de preuve 3]. L'existence d'une expectoration chronique en tant que facteur indépendamment associé à un risque accru de BPCO est controversé [19] [niveau de preuve 3].

Des facteurs d'exposition au cours de l'enfance sont susceptibles de favoriser le développement d'une BPCO à l'âge adulte. Le tabagisme passif au cours de l'enfance, le tabagisme actif de la mère au cours de la grossesse, les infections respiratoires de la petite enfance, le tabagisme actif chez l'adolescent représentent des facteurs de risque de croissance insuffisante de la fonction respiratoire [20] [niveau de preuve 3].

Le tabagisme reste le principal facteur de risque de BPCO, en cause dans 85-90 % des cas [20]. Plusieurs études longitudinales ont montré que la chute annuelle du VEMS est accélérée chez les fumeurs [17] [niveau de preuve 3]. L'arrêt du tabagisme ralentit la chute progressive du VEMS. Tous les fumeurs ne développent pas une BPCO, même si leur proportion atteint près de 50 % de BPCO chez les sujets de 65 ans et plus qui fument encore [21]. La susceptibilité au tabac présente une variabilité interindividuelle très importante, vraisemblablement sous-tendue par des facteurs génétiques (*voir ci-avant*). La fumée de cannabis pourrait exposer au même risque de BPCO que celle du tabac [22] [niveau de preuve 3]. Globalement, le RR d'acquérir une BPCO en rapport

avec le tabagisme actif est estimé à 3,51 - IC 95 % [3,08-3,99] [23] [niveau de preuve 3].

Certains polluants en milieu industriel et agricole favorisent le développement d'une BPCO [24,25] [niveau de preuve 3]. Cependant, l'association entre ces facteurs de risque professionnels, d'une part, et la BPCO, d'autre part, est moins forte que celle qui existe avec le tabac, qui en outre potentialise les risques professionnels.

Des polluants domestiques (exposition à des fumées de combustion intérieures dans des pièces mal ventilées) peuvent aussi être en cause dans certains pays [20] [niveau de preuve 2]. La pollution atmosphérique est un facteur d'aggravation de la BPCO. En effet, les pics de pollution augmentent le nombre d'admissions pour exacerbation dans les services d'urgence, ainsi que la mortalité des patients atteints de BPCO [niveau de preuve 2]. Le fait que la pollution atmosphérique soit de plus un facteur de risque incident de BPCO est plus difficile à affirmer. Il semble que la décroissance annuelle du VEMS dans la population soit plus élevée en zone très polluée qu'en zone non polluée [20] [niveau de preuve 3].

L'utilisation d'un score de qualité nutritionnelle, l'*Alternate Healthy Eating Index*-2010 (AHEI-2010), a montré qu'une forte consommation de céréales complètes, d'acides gras polyinsaturés, de noix, d'oméga 3 associée à une faible consommation de viande rouge / charcuterie, de céréales raffinées et de sodas, était associée à un risque réduit de BPCO incident chez les hommes et les femmes, soulignant le rôle protecteur possible d'une alimentation saine dans la prévention multimodale des BPCO [26].

L'inactivité physique et la sédentarité jouent probablement un rôle aggravant dans la progression de la maladie sans qu'il soit aisé d'affirmer la causalité du lien [27].

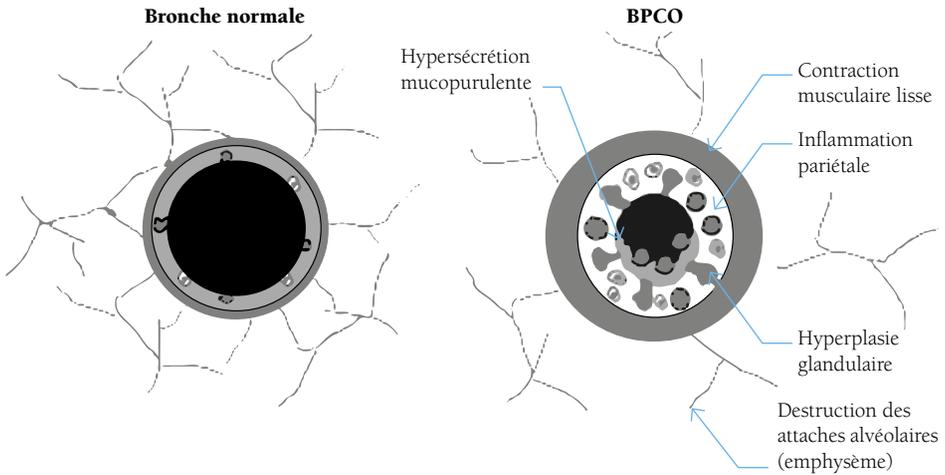
Enfin, plusieurs études ont suggéré que les personnes de familles ayant de faibles revenus présentent un risque accru de BPCO [20] [niveau de preuve 3]. Les résultats de ces études sont cependant à prendre avec réserve, étant donné la difficulté de différencier les facteurs socioéconomiques des autres facteurs de risque de BPCO.

2. Lésions anatomiques et pathogénie

Les lésions anatomiques se situent au niveau des voies aériennes, du parenchyme et des artères pulmonaires [28]. Les lésions élémentaires principales sont l'hypersécrétion de mucus, l'inflammation, le remodelage et l'obstruction des voies aériennes, la destruction du parenchyme et le remodelage vasculaire (*figure 3*).

L'infiltrat inflammatoire (neutrophiles, lymphocytes, macrophages, follicules lymphoïdes) et le remodelage (fibrose de la paroi des petites voies aériennes) sont associés à la sévérité de l'obstruction bronchique [29] [niveau de preuve 3]. À un stade évolué de la maladie, l'infiltrat inflammatoire et la fibrose augmentent avec la sévérité de la BPCO, y compris après obtention d'un sevrage tabagique [30,31] [niveau de preuve 3]. L'inflammation « basale » est aussi accrue chez les malades porteurs d'une colonisation bactérienne ou virale des voies aériennes [32,33] [niveau de preuve 3].

Il a été récemment proposé que l'atteinte morphologique initiale serait une perte des bronchioles [34], conduisant secondairement à l'emphysème. L'hypothèse la plus ancienne concernant les mécanismes de destruction du parenchyme dans l'emphysème est celle du déséquilibre entre protéases et antiprotéases [35] [niveau de preuve 3]. L'oxydation et l'apoptose sont également probablement impliquées [36,37] [niveau de preuve 3]. La diminution de la rétraction élastique du poumon, qui caractérise l'emphysème, est due, sur le plan anatomique, à la perte des attaches alvéolaires des petites voies aériennes.

Figure 3 - Mécanismes de l'obstruction bronchique dans la BPCO

Au niveau des artères pulmonaires, les lésions les plus caractéristiques s'observent dans les artérioles et les artères de petit calibre ($< 500 \mu\text{m}$). L'intima est épaissie très précocement, par migration des myofibroblastes provenant de la paroi vasculaire, donnant des faisceaux longitudinaux musculaires lisses et une fibrose. Au niveau des artérioles non musculaires ($< 80 \mu\text{m}$), la media est épaissie, en raison de l'apparition d'une musculation. Enfin, l'adventice est le siège d'un infiltrat inflammatoire composé principalement de lymphocytes CD8+ [38] [niveau de preuve 3].

3. Physiopathologie des anomalies de l'appareil respiratoire

Les lésions anatomopathologiques décrites ci-dessus sont responsables d'anomalies fonctionnelles diverses qui, elles-mêmes, vont induire l'apparition du symptôme principal dans la BPCO : la dyspnée d'effort. Pour des raisons didactiques, ces anomalies fonctionnelles sont divisées en anomalies de la ventilation, des échanges gazeux, de l'hémodynamique pulmonaire et du contrôle de la ventilation.

3.1. Anomalies ventilatoires

Il existe, par définition, un abaissement du rapport VEMS/CV en rapport avec une diminution du VEMS. On observe également, à partir d'un certain stade de sévérité, un abaissement de la CV. Ces anomalies reflètent la limitation des débits aériens. Le déclin du VEMS est plus rapide chez les patients présentant un emphysème significatif en TDM [39]. La courbe débit-volume présente dans la BPCO un profil brisé. La chute importante des débits à 50 et à 25 % de la CV est principalement due à une compression dynamique des voies aériennes en expiration forcée. Dans l'emphysème, la pression de rétraction élastique du poumon est diminuée, en raison de la destruction du tissu élastique. Les phénomènes décrits ci-dessus sont responsables d'une distension statique (au repos) et dynamique (à l'exercice ou l'hyperventilation). La distension statique a pour origine la diminution de la pression de rétraction élastique pulmonaire. De son côté, la distension dynamique (pouvant être présente au repos et se majorant à l'exercice) est liée au fait que, en raison de la limitation des débits aériens due à l'obstruction bronchique, l'augmentation des débits expiratoires ne peut se faire qu'au prix d'une élévation des volumes pulmonaires qui va accroître la pression

de rétraction élastique du poumon, fournissant une force supplémentaire pour expulser l'air. Un autre facteur impliqué dans la distension dynamique est le raccourcissement du temps expiratoire en rapport avec l'augmentation de la fréquence respiratoire, lors de l'exercice : le temps disponible pour la vidange pulmonaire étant raccourci, le volume téléexpiratoire s'accroît. La distension est responsable de plusieurs phénomènes qui en font un mécanisme majeur de la dyspnée dans la BPCO : l'augmentation du travail respiratoire (élévation de la pression alvéolaire téléexpiratoire qui doit être contrebalancée avant le début de l'inspiration) et la configuration défavorable des muscles respiratoires (aplatissement et étirement du diaphragme) [40]. La ventilation à haut niveau de volume se fait dans une zone de compliance pulmonaire basse [niveau de preuve 2]. La distension dynamique aboutit à une restriction de la réserve inspiratoire limitant l'expansion du volume courant. La distension peut être observée dès le stade 1, et explique probablement en grande partie la dyspnée chez ces patients [41]. L'obésité a un certain rôle protecteur vis-à-vis de la distension chez les patients BPCO [42]. La distension s'aggrave en exacerbation. En sus de son impact sur la limitation ventilatoire à l'exercice, la distension a un rôle délétère très significatif sur la fonction cardiaque, au repos comme à l'exercice, impact amélioré par les bronchodilatateurs [43,44].

3.2. Anomalies des échanges gazeux

La mauvaise adaptation de la ventilation par rapport au débit sanguin, dans les diverses régions du poumon, entraîne une défaillance du transfert de l'oxygène (O_2) et du dioxyde de carbone (CO_2). Cette mauvaise adaptation est liée, d'une part, au caractère non uniforme de l'obstruction bronchique, responsable d'une hétérogénéité de la ventilation alvéolaire, et, d'autre part, aux phénomènes de destruction vasculaire et de vasoconstriction. Il en résulte une inégalité des rapports ventilation-perfusion, qui entraîne toujours une augmentation de la différence alvéoloartérielle en O_2 , cause principale de l'hypoxémie dans le cas de la BPCO [45,46] [niveau de preuve 2]. L'augmentation de l'espace mort peut être observée dès le stade 1 [45]. Lorsqu'il existe une hypercapnie au repos, celle-ci s'aggrave à l'effort en raison d'une limitation des possibilités ventilatoires liée en grande partie à la distension dynamique. Les inégalités des rapports ventilation-perfusion peuvent aussi contribuer à l'hypercapnie.

3.3. Anomalies de l'hémodynamique pulmonaire

La baisse de la pression partielle d' O_2 (PO_2) alvéolaire due aux anomalies ventilatoires va conduire à une vasoconstriction artérielle pulmonaire. Lorsque cette vasoconstriction est localisée, elle a un effet bénéfique en améliorant les échanges gazeux par une optimisation des relations ventilation-perfusion. En revanche, si l'hypoxie alvéolaire est importante et touche la majorité des territoires pulmonaires, la contraction du muscle lisse des artères pulmonaires de petit calibre va induire une élévation franche de la pression artérielle pulmonaire. L'hypoxie chronique et l'état inflammatoire de la paroi vasculaire conduisent à un remodelage vasculaire pulmonaire. Dans une proportion limitée de cas (moins de 5%), on note une HTAP nettement plus importante, dite « disproportionnée » ou sévère (pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 35 mmHg), dont le déterminisme est mal connu [47]. Les patients présentant de tels niveaux d'HTAP présentent à l'exercice une limitation circulatoire majeure avec un effondrement de leur VO_{2max} [47].

3.4. Anomalies du contrôle de la ventilation

Certains patients ayant une BPCO présentent une rétention importante de CO_2 , qui n'est pas étroitement corrélée à l'importance de l'obstruction bronchique. Il semble que, pour des raisons notamment génétiques, la ventilation augmente moins chez ces sujets, afin de ne pas accroître le coût en oxygène de la respiration [48].

3.5. Anomalies systémiques, comorbidités

La BPCO s'accompagne de multiples anomalies systémiques, dont les points de départ ne sont pas totalement élucidés, mais pourraient inclure l'inflammation et le stress oxydatif respiratoires, et aussi des origines extraréspiratoires [49] [niveau de preuve 3]. Il reste toutefois difficile de déterminer le sens des interactions entre la fonction respiratoire et l'inflammation systémique (lien de causalité ou conséquences distinctes d'un même risque ?), qui ne semble concerner qu'une fraction des patients [50,51].

Par des mécanismes complexes et encore mal élucidés impliquant probablement des phénomènes immuno-inflammatoires, l'existence d'une BPCO augmente le risque et aggrave le pronostic des cancers bronchopulmonaires [52] et des maladies cardiovasculaires [53].

Il existe aussi des déséquilibres nutritionnels et une sarcopénie d'origine multifactorielle (hypercatabolisme en rapport avec l'inflammation et/ou les corticothérapies systémiques, hypoxémie *via* des mécanismes épigénétiques, accroissement des dépenses énergétiques de repos et du coût énergétique de la ventilation, diminution des apports alimentaires) et des désordres hormonaux (réduction de la production de testostérone, par exemple) [niveau de preuve 3]. L'atteinte nutritionnelle est dotée d'une forte valeur pronostique [54]. Enfin, les muscles striés squelettiques sont le siège de modifications histologiques (répartition des types de fibres musculaires, apoptose accrue) et métaboliques (diminution de la capacité aérobie) [54] [niveau de preuve 3]. Ces anomalies sont liées à la diminution d'activité physique liée à la dyspnée et peut-être à l'inflammation systémique et à l'environnement hypoxémique [27,55]. Elles participent au dysfonctionnement musculaire, qui vient à son tour majorer la dyspnée et réduire la capacité d'exercice. Comme dans d'autres affections et même en population générale, la réduction d'activité physique est associée à une réduction de la survie [56] [niveau de preuve 2]. Les études gériatriques récentes établissent un lien entre la BPCO notamment sévère et la fragilité, nouveau concept chez le sujet âgé traduisant le risque accru de vulnérabilité à la perte d'homéostasie et d'autonomie après un stress [57]. La sarcopénie, fréquente dans la BPCO, est une composante clé de cette fragilité [58].

Une association avec l'ostéoporose a été mise en évidence dans plusieurs études de malades atteints de BPCO [59] [niveau de preuve 2]. Les facteurs potentiellement en cause sont multiples : BPCO elle-même (par le biais encore une fois de l'inflammation systémique, source de catabolisme osseux), mais aussi âge, sédentarité, tabagisme, corticothérapie orale ou inhalée, etc. Quoi qu'il en soit, l'ostéoporose peut avoir des conséquences délétères sur le plan respiratoire, en cas de tassement vertébral dorsal ou de fracture de côte par exemple.

Des études ont aussi montré un taux de prévalence de l'anémie de l'ordre de 10-15 %, avec un impact négatif sur la mortalité et la tolérance à l'exercice ; l'inflammation et la carence martiale font partie des facteurs possiblement en cause [60]. Sur le plan neurologique, la BPCO peut s'accompagner d'un certain degré de détérioration cognitive, peut-être en partie par le biais de l'hypoxémie. L'altération des performances cognitives a un impact pronostique défavorable [61] [niveau de preuve 3]. Des symptômes anxieux, voire dépressifs, sont aussi fréquemment notés [62] [niveau de preuve 2].

Ces différents désordres illustrent bien pourquoi la BPCO doit être considérée comme une maladie globale et non strictement respiratoire, même s'il reste difficile de distinguer un état multimorbide partageant des facteurs de risque communs (inflammation, inactivité, tabagisme) d'une véritable maladie systémique à point de départ respiratoire.

L'ampleur du problème

1. Épidémiologie

La prévalence de la BPCO dans la population adulte des pays industrialisés est évaluée entre 5 et 10% dans les études spirométriques [niveau de preuve 2], avec des variations géographiques importantes (2,1% à 21%) [63] [niveau de preuve 3]. Cette prévalence dépend de la définition spirométrique de l'obstruction bronchique qui est choisie et des tranches d'âge considérées : par exemple, elle est au moins multipliée par 2 si l'on compare la population de plus de 75 ans à celle des sujets dont l'âge est compris entre 50 et 60 ans. Il est important de préciser que des enquêtes de prévalence ont montré que plus de la moitié des patients atteints de BPCO ignoraient leur maladie. La plupart des experts s'accordent à souligner qu'il existe une augmentation très importante de la BPCO depuis une trentaine d'années, ce qui suggère que le taux d'incidence est en forte augmentation [63] [niveau de preuve 3], particulièrement chez les femmes. En revanche, les données concernant les tendances récentes en termes de mortalité sont contradictoires et extrêmement hétérogènes d'un pays à l'autre [64,65].

L'incidence cumulative sur 25 ans chez des sujets continuant à fumer durant toute cette période est de 30% chez les femmes et de 39% chez les hommes [66] [niveau de preuve 3]. Elle est de 6% (hommes) à 9% chez les sujets n'ayant jamais fumé et de 12% chez les ex-fumeurs. Enfin, chez les sujets ayant interrompu puis repris leur tabagisme, elle s'élève à 19% chez les hommes et 25% chez les femmes. Le nombre de décès par BPCO en France dépasse maintenant 16000 par an [67]. Le taux de mortalité en France en 2007 était de 7,2 décès pour 100000 habitants [63] [niveau de preuve 3]. Le taux annuel standardisé d'hospitalisation pour exacerbation était de 25 pour 10000 habitants [68]. La BPCO est la seule des 6 principales causes de mortalité dont le taux de mortalité attribuable augmente aux États-Unis, comme probablement dans la plupart des pays industrialisés [69] [niveau de preuve 2]. Ce phénomène est associé à une tendance à « l'égalisation » du risque de BPCO et de décès par BPCO entre hommes et femmes [70].

Dans la cohorte Millenium (Royaume-Uni), la BPCO constitue la première cause de mortalité chez les femmes fumeuses, avant le cancer bronchopulmonaire et les causes cardiovasculaires [71].

2. Pronostic

Les facteurs pronostiques importants sont l'âge et la poursuite ou l'arrêt du tabac [72]. D'autres facteurs tels que la présence d'une hypoxémie sévère, d'une hypercapnie et d'une HTAP influencent négativement le devenir des patients, de même qu'une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC), une réduction de la distance parcourue lors d'un TDM6, ou de la capacité de diffusion du CO (DLCO). Enfin, les degrés de dyspnée et d'altération de la qualité de vie, ainsi que le niveau d'activité physique quotidienne, sont aussi des facteurs pronostiques [27]. D'autres facteurs pronostiques déjà mentionnés plus haut incluent les altérations cognitives, l'existence d'une anémie ou le niveau du taux de CRP sérique. La fréquence des exacerbations, le degré de distension pulmonaire et la surface de certains muscles striés squelettiques doivent être ajoutés. Parmi tous ces facteurs, 4 semblent particulièrement importants et ont été intégrés dans le score BODE (IMC, obstruction [VEMS], dyspnée et TDM6). D'autres indices pronostiques multidimensionnels ont été développés mais sont moins extensivement validés ou utilisés [73].

3. Répercussions en santé publique

Étant donné que le taux de prévalence de la BPCO est compris entre 5 et 10 % dans la population de plus de 45 ans [63], le nombre total de BPCO en France doit être supérieur à 2,5 millions. La prise en charge de la plupart des patients génère des coûts de santé importants auxquels il faut ajouter les coûts indirects. Ces derniers, difficiles à déterminer, sont représentés essentiellement par les journées de travail perdues en raison de la morbidité et de la mortalité relatives à la BPCO. Dans le cadre d'une étude internationale de 2 426 patients BPCO, l'absentéisme était en moyenne de 4,7 % [74] [niveau de preuve 2]. Selon l'OMS, la BPCO va passer du 12^e rang en 1990 au 5^e rang en 2020, en termes de nombre d'années en bonne santé perdues, à la fois en raison d'une mortalité prématurée ou d'années vécues avec un handicap important [75,76] [niveau de preuve 3]. En France, les données sur le coût direct de la prise en charge d'un sujet atteint de BPCO sont très variables selon qu'il s'agit de sujets identifiés dans la population générale ou suivis par un médecin pour leur BPCO. Dans l'étude la plus récente, la consommation annuelle de soins attribuable à la BPCO a été estimée à 5 516 euros par patient, dans une population comprenant une proportion importante de formes sévères [77]. Ainsi, il a été estimé au milieu des années 2000 que la BPCO coûterait au total 3,5 milliards d'euros au pays, soit 3,5 % de l'ensemble des dépenses de santé [78] [niveau de preuve 3]. L'ensemble de ces données souligne combien les répercussions économiques et sociales de la BPCO sont considérables.

Les signes cliniques et les examens à pratiquer

1. Signes et symptômes, détection de la maladie

Le diagnostic de BPCO doit être évoqué chez tout patient de plus de 40 ans exposé à des facteurs de risque et présentant des symptômes respiratoires : toux productive chronique, dyspnée d'effort (parfois non perçue ou exprimée sous la forme d'une fatigabilité à l'effort ou simplement d'une réduction des activités quotidiennes), « bronchites » à répétition. La recherche des facteurs de risque de BPCO représente un élément essentiel de l'interrogatoire. La dyspnée d'effort est le motif le plus fréquent de consultation. L'examen physique, peu sensible et peu spécifique dans le diagnostic de BPCO, peut mettre en évidence un temps expiratoire prolongé, une distension thoracique et la participation des muscles respiratoires accessoires, des râles sibilants, des ronchi ou des râles crépitants au début de l'inspiration.

Plusieurs questionnaires ont été développés pour favoriser la détection de la BPCO. Leurs caractéristiques diagnostiques sont imparfaites voire médiocres [79] [niveau de preuve 2], mais ils pourraient aider à « screener » les patients devant être soumis à une exploration fonctionnelle. Leur performance diagnostique augmente lorsqu'ils sont combinés à une minispirométrie mesurant le DEP (avec contrôle qualité intégré) ou le VEMS/volume expiratoire maximal 6 secondes (VEM6) (voir ci-après) [80] [niveau de preuve 2].

2. Diagnostic et évaluation

La mise en évidence d'une obstruction bronchique persistant après bronchodilatateur en spirométrie est indispensable pour porter le diagnostic de BPCO. Cet examen permet de mesurer le VEMS et la CVF. Le critère diagnostique est la présence d'un rapport VEMS/CVF inférieur à

0,70 et restant inférieur à cette valeur après l'administration de bronchodilatateurs [1] [niveau de preuve 3]. L'utilisation d'un seuil fixe de 0,70 pour le rapport VEMS/CVF expose à un risque élevé de diagnostic par excès chez les sujets âgés, la limite inférieure de la normale étant physiologiquement plus basse chez ces sujets [81]. Le diagnostic de BPCO dans ces cas doit tenir compte de la valeur du rapport VEMS/CV relativement à la limite inférieure de la normale, des facteurs de risque, des symptômes, des autres éléments paracliniques (pléthysmographie, DLCO, imagerie). Ces dernières années, des minispiromètres électroniques, portables et peu coûteux, sont apparus. Ils mesurent le rapport VEMS/VEM6, au sein duquel le VEM6 remplace la CVF. La valeur diagnostique et pronostique du rapport VEMS/VEM6 est superposable à celle du VEMS/CVF [80] [niveau de preuve 2]. Ces dispositifs peuvent donc s'avérer utiles pour la détection précoce de la BPCO, en particulier en médecine générale, pour peu qu'ils soient utilisés de manière adéquate, ce qui implique une formation théorique et surtout pratique préalable. La radiographie du thorax est un examen peu sensible pour le diagnostic de BPCO, notamment dans les formes peu sévères. Le scanner thoracique permet de quantifier l'emphysème [82], sans que ceci ait un impact pratique quelconque dans le cas général. En revanche, il est indispensable si l'on envisage un traitement chirurgical ou endoscopique de l'emphysème [83].

D'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction du tableau clinique. La spirométrie peut être complétée par un test de réversibilité de l'obstruction bronchique, indispensable initialement. Au cours de la BPCO, la réversibilité est par définition incomplète ou absente, et très variable dans le temps [84]. Elle se mesure après l'inhalation d'un bronchodilatateur. Les valeurs seuils de définition de la réversibilité sont variables. La tendance actuelle est d'admettre qu'un accroissement du VEMS et/ou de la CV d'au moins 12 % de la valeur de départ et d'au moins 200 mL témoigne d'une réversibilité significative [niveau de preuve 3], ce qui n'exclut pas le diagnostic de BPCO sauf si le rapport VEMS/CVF postbronchodilatateur dépasse 0,70 [85]. La mesure des volumes pulmonaires de repos (volume résiduel, capacité résiduelle fonctionnelle et CPT) de préférence par pléthysmographie évalue le niveau de distension et ne peut être remplacée par la seule capacité inspiratoire spirométrique [85]. La mesure du transfert du CO permet d'estimer le degré d'emphysème avec une bonne sensibilité.

Lorsque la maladie apparaît précocement ou qu'il existe des antécédents familiaux d'emphysème, il est recommandé de réaliser un dosage de l'alpha1-antitrypsine.

Les comorbidités et leurs facteurs de risque doivent être évalués.

3. Phénotypes de BPCO

La BPCO a longtemps été catégorisée par stades de VEMS selon la classification GOLD. Le VEMS est mal corrélé aux symptômes respiratoires. L'analyse de la cohorte longitudinale ECLIPSE a confirmé la grande hétérogénéité des manifestations cliniques de la maladie chez des patients BPCO appartenant au même stade GOLD spirométrique [7] [niveau de preuve 1]. En 2010, un groupe d'experts a suggéré l'intérêt d'identifier des sous-groupes de patients BPCO ayant des différences cliniquement pertinentes en termes de symptômes, d'exacerbations, de progression de la BPCO (déclin du VEMS), de décès ou de réponse aux thérapeutiques [86]. Le meilleur exemple de l'application de la notion des phénotypes a été apporté par les résultats de l'essai NETT qui a identifié des caractéristiques cliniques et scanographiques associées à un risque de décès précoce ou au contraire à un bénéfice sur la survie de la réduction de volume pulmonaire chirurgicale dans des sous-groupes de patients BPCO ayant une obstruction bronchique sévère [87].

À ce jour, il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon d'identifier des phénotypes de BPCO sur la base des caractéristiques cliniques, fonctionnelles respiratoires, biologiques ou scanographiques [niveau de preuve 3]. Des études ont proposé l'utilisation de techniques mathématiques

exploratoires multivariées (analyses en clusters) pour identifier des phénotypes[88] [niveau de preuve 3], mais ces études restent actuellement du domaine de la recherche.

Des tentatives comparables sont proposées pour regrouper en clusters les comorbidités [89] ou la réponse à la réhabilitation [90].

Le traitement des patients en état stable

À tous les stades, à tous les âges et dans toutes les formes cliniques de BPCO, l'arrêt de l'exposition aux facteurs de risque, et en particulier au tabac, est primordial. Il permet en particulier de ralentir le déclin du VEMS, de diminuer la mortalité et de réduire la fréquence des événements respiratoires aigus [91,92] [niveau de preuve 1].

Les moyens médicamenteux et non médicamenteux à mettre en œuvre dans le traitement de la BPCO en état stable dépendent essentiellement du degré de sévérité de l'obstruction bronchique, de la dyspnée, de la fréquence des exacerbations et des comorbidités.

La réhabilitation respiratoire, qui vise à augmenter les activités physiques quotidiennes et qui bénéficie d'un niveau de preuve 1, devrait être la pierre angulaire d'une prise en charge multimodale, mais reste beaucoup trop peu prescrite et encore moins mise en œuvre en pratique [93,94].

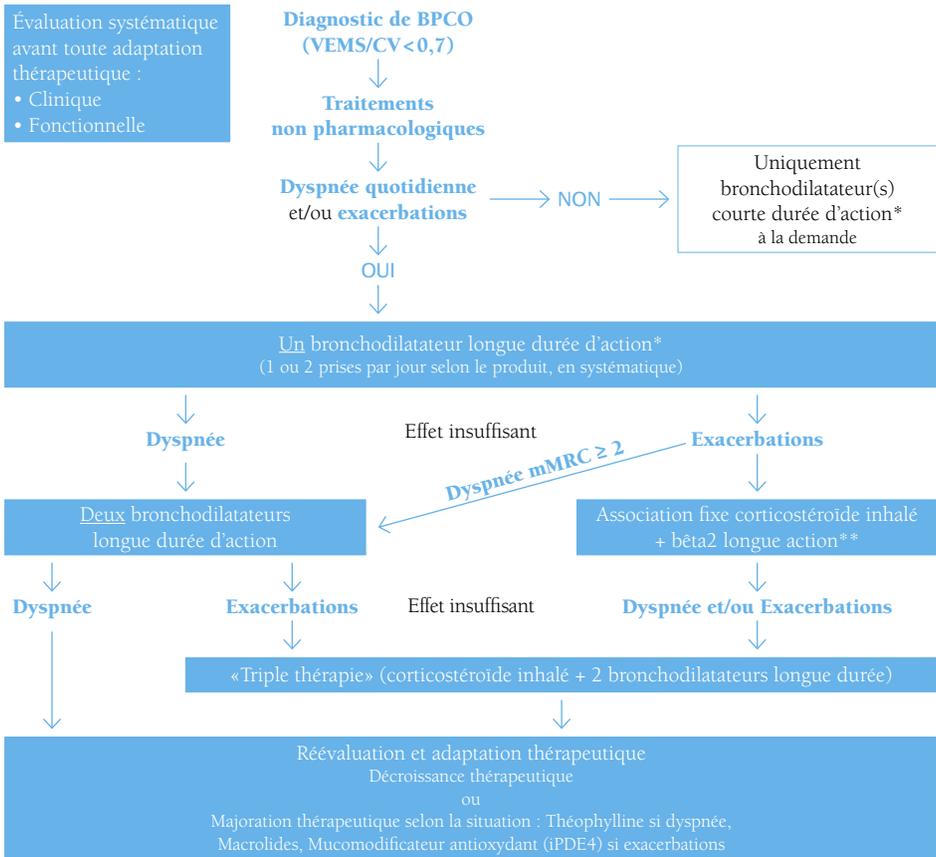
Les recommandations thérapeutiques de la SPLF ont été tout récemment mises à jour (*figure 4, tableau II*) [95], et sont très proches de la version 2017 des propositions du groupe GOLD.

1. Traitement pharmacologique

Aucune donnée ne permet de conclure formellement que des médicaments peuvent stopper l'aggravation progressive de l'obstruction bronchique. Le traitement pharmacologique permet en revanche d'améliorer les symptômes et la limitation fonctionnelle, et de prévenir les exacerbations [95].

La *figure 4* présente une proposition de stratégie du traitement pharmacologique émanant de la SPLF [95].

Figure 4 - Stratégie de traitement médicamenteux de la BPCO [95]



iPDE4, inhibiteur de phosphodiesterase 4.

* Bêta2-agoniste ou anticholinergique.

** Seuil de VEMS, exprimé en % de la valeur prédite, selon les AMM :

- < 50 % pour béclométasone + formotérol
- < 60 % prébronchodilatateur pour fluticasone propionate + salmétérol
- < 70 % postbronchodilatateur pour fluticasone furoate + vilantérol et budésonide + formotérol

Tableau II - Mesures devant accompagner la prise en charge médicamenteuse de la BPCO (propositions de la SPLF 2016)

Situation	Action
Diagnostic de la BPCO	Le diagnostic doit être confirmé par spirométrie, avec mise en évidence d'un VEMS/CV < 0,70 après bronchodilatateur
Dans tous les cas	<ul style="list-style-type: none"> • Aide au sevrage tabagique • Vaccinations • Conseil d'activité physique • Équilibre diététique • Réhabilitation si dyspnée/handicap persistant • Bronchodilatateur(s) courte durée d'action à la demande en cas de dyspnée • Tenir compte des capacités du patient dans le choix du dispositif d'inhalation • Réévaluer 1-3 mois après chaque changement puis tous les 3-12 mois EFR annuelle au minimum (voir recommandations de la SPLF sur les EFR dans la BPCO)
Si asthme associé	Voir recommandations asthme
Effet insuffisant = Persistance sous traitement de maintenance d'une dyspnée/handicap et/ou d'exacerbations	Vérifier : <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic différentiel • Sevrage tabagique • Fonction respiratoire • Observance / technique de prise • ETP / réhabilitation • Comorbidités
Si prescription d'une association fixe corticostéroïde inhalé + bêta2 longue durée d'action	Tenir compte autant que possible des indications d'AMM concernant le seuil de VEMS, exprimé en % de la valeur prédite : <ul style="list-style-type: none"> • < 50 % pour béclométasone + formotérol • < 60 % prébronchodilatateur pour fluticasone propionate + salmétérol • < 70 % postbronchodilatateur pour fluticasone furoate + vilantérol et budésonide + formotérol
Signification du terme « exacerbations » dans la figure	Seuil (arbitraire) : 2 par an ou 1 avec hospitalisation

1.1. Bronchodilatateurs

Ils ont une place essentielle dans le traitement pharmacologique de la BPCO [niveau de preuve 1]. Ils améliorent la capacité d'exercice, la qualité de vie et la dyspnée d'effort. Leur utilisation est aussi associée à une réduction de la fréquence des exacerbations [96,97] [niveau de preuve 1]. Ces effets bénéfiques cliniques sont mal corrélés aux effets sur le VEMS. L'utilisation des bronchodilatateurs ne doit en aucun cas être réservée aux malades dont l'obstruction bronchique est réversible [98] [niveau de preuve 1]. Les bronchodilatateurs sont principalement les bêta2-adrénergiques et les anticholinergiques par voie inhalée. La voie inhalée requiert un apprentissage, puis une vérification régulière de la bonne utilisation du dispositif d'inhalation, quel qu'il soit, la mauvaise utilisation étant associée à un moindre contrôle de la maladie [99] [niveau de preuve 2]. Les bêta2-adrénergiques et les anticholinergiques de courte durée d'action peuvent être utilisés à la demande, leur prise continue étant également possible. Ils ont une efficacité du même ordre et un coût très réduit.

Les bronchodilatateurs inhalés de longue durée d'action sont indiqués lorsque la symptomatologie persiste (notamment la dyspnée) malgré l'utilisation pluriquotidienne d'un bronchodilatateur

de courte durée d'action. Ils ont globalement une efficacité supérieure aux bronchodilatateurs de courte durée d'action et ont fait leur preuve notamment dans la réduction de la fréquence des exacerbations, l'amélioration de la qualité de vie et de la tolérance à l'effort [100] [niveau de preuve 1]. Le choix entre un bêta2-adrénergique (*long-acting beta2 agonist* [LABA] : salmétérol, formotérol, indacatérol, olodatérol) et un anticholinergique (*long-acting antimuscarinic agent* [LAMA] : tiotropium, glycopyrronium, uméclidinium) est fonction du bénéfice symptomatique individuel. Chez les patients qui reçoivent un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action, un traitement par bronchodilatateur de courte durée d'action peut être prescrit à la demande pour soulager des accès dyspnéiques en privilégiant l'autre classe pharmacologique de bronchodilatateur.

Des associations fixes d'un LABA et d'un LAMA (indacatérol/glycopyrronium, olodatérol/tiotropium, vilantérol/uméclidinium) ont été récemment mises sur le marché ou sont sur le point de l'être, et d'autres sont en cours de développement [101]. Fixes ou libres, de telles associations ont un effet plus important sur la fonction respiratoire qu'un seul bronchodilatateur de longue durée d'action, avec un gain variable en termes de dyspnée, de qualité de vie et de fréquence des exacerbations [102] [niveau de preuve 1]. Chez les patients dyspnéiques à l'effort (mMRC ≥ 2 , *figure 4*) et présentant des exacerbations répétées malgré un traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, l'association de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action paraît plus efficace que l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un LABA en termes de fonction respiratoire, de dyspnée mais aussi de prévention des exacerbations [103,104]. En l'absence d'autres études randomisées et en « vie réelle » comparant LABA + LAMA *versus* corticostéroïde inhalé + LABA sur l'ensemble des patients éligibles à une association fixe corticostéroïde inhalé + LABA, il est important de prendre en compte la persistance d'une dyspnée et d'exacerbations dans les propositions résumées en *figure 4*.

Les effets indésirables les plus fréquents des bêta2-adrénergiques aux posologies recommandées sont des tremblements des extrémités, céphalées, palpitations, gêne oropharyngée et crampes musculaires habituellement transitoires. Même chez les patients à risque cardiovasculaire, un traitement prolongé par bêta2-agoniste de longue durée d'action ne s'accompagne pas d'une surmorbidity ou surmortalité cardiovasculaire [105] [niveau de preuve 1]. L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec les anticholinergiques est la sécheresse buccale mais des dysuries ont été rapportées et plus rarement des rétentions urinaires [106] [niveau de preuve 1]. Contrairement à ce qu'ont suggéré des études observationnelles [107] [niveau de preuve 2], un essai randomisé a montré que le tiotropium administré sous forme de brumisat n'augmente pas le risque cardiovasculaire [108] [niveau de preuve 1].

Les méthylxanthines n'ont été évaluées dans la BPCO que sous la forme de théophylline retard. Leur efficacité bronchodilatatrice est au mieux comparable à celle des bêta2-adrénergiques mais le plus souvent inférieure [109]. En raison d'effets indésirables fréquents et de nombreuses interactions médicamenteuses, on réserve la prescription de théophylline à l'insuffisance ou à l'échec des bronchodilatateurs inhalés.

Pour chaque patient, il est nécessaire de trouver un compromis entre l'efficacité, la bonne tolérance, l'acceptabilité du traitement et le coût [110].

Les solutions de bêta2-adrénergiques et d'anticholinergiques pour inhalation par nébuliseur n'ont pas démontré leur supériorité en termes d'efficacité par rapport aux aérosols-doseurs, aux dispositifs à poudres dans le traitement des patients en état stable [111]. Ces solutions pour nébuliseur ne doivent donc être prescrites qu'aux patients sévèrement atteints dont l'amélioration des symptômes est supérieure à ce qui est obtenu avec les aérosols-doseurs, les poudres sèches ou les brumisats [niveau de preuve 3].

1.2. Corticothérapie

La corticothérapie inhalée a une efficacité moindre dans la BPCO que dans l'asthme. Ces agents ne modifient pas le déclin du VEMS, quel que soit le niveau de sévérité de la BPCO, mais peuvent améliorer la qualité de vie et réduire la fréquence des exacerbations [112]. Les corticoïdes inhalés ne sont pas autorisés dans la BPCO en dehors des combinaisons avec un bêta2-agoniste de longue durée d'action. Les cures courtes de corticothérapie orale n'ont pas de valeur prédictive de l'efficacité ultérieure d'une corticothérapie inhalée [niveau de preuve 2].

1.2.1. Associations fixes corticostéroïde inhalé + bêta2-agoniste de longue durée d'action

Les associations fixes d'un corticoïde et d'un bêta2-adrénergique de longue durée d'action par voie inhalée sont indiquées chez des patients présentant des exacerbations répétées malgré un traitement continu par bronchodilatateur. Ces associations permettent de réduire la fréquence des exacerbations modérées à sévères. L'association de corticostéroïdes inhalés et de bêta2-adrénergiques à longue durée d'action par voie inhalée est supérieure au placebo et, pour certaines variables (fonction respiratoire, exacerbations et/ou qualité de vie), à l'un ou l'autre des composants pris isolément chez les patients ayant un VEMS inférieur à 50 % de la théorique (60 % pour l'association fluticasone propionate + salmétérol, 70 % post-bronchodilatateur pour l'association vilantérol + furoate de fluticasone) [113,114] [niveau de preuve 2]. Une question non totalement résolue tient aux doses de corticostéroïdes devant être administrées au sein des associations fixes pour observer les bénéfices escomptés en termes d'exacerbations (seules les doses fortes, 400 µg de budésonide ou 500 µg de propionate de fluticasone deux fois par jour, sont autorisées en Europe dans la BPCO alors que la combinaison salmétérol + fluticasone 250 µg est autorisée aux États-Unis). Pour l'association vilantérol + furoate de fluticasone, une seule dose (92 µg du corticoïde) est commercialisée dans la BPCO [115].

Les effets secondaires des corticostéroïdes inhalés sont surtout locaux : candidoses, dysphonie. Toutefois, la possibilité d'effets généraux aux posologies recommandées dans la BPCO ne doit pas être négligée. Notamment, les corticoïdes inhalés augmentent le risque d'IRB, en particulier de pneumonies [niveau de preuve 1], sans conséquence sur la mortalité [116]. Il est par ailleurs important de rappeler que le tabagisme actif est un facteur indépendant de risques d'IRB et de pneumonies. Le risque de développer une pneumonie sous corticothérapie inhalée est aussi plus élevé chez les patients avec une obstruction bronchique ou une dyspnée sévères, un IMC bas ou des antécédents de pneumonie [117]. Il augmente également avec l'âge. La survenue d'une pneumonie chez un patient atteint de BPCO doit conduire à réévaluer la pertinence du traitement comportant un corticoïde inhalé. Une réduction de la densité osseuse voire une ostéoporose et une augmentation du risque de fracture ont été aussi suggérées dans des études observationnelles ; il en est de même du risque de diabète [118] [niveau de preuve 3]. Ces données n'ont pas été observées dans les études randomisées, en revanche un risque accru de fragilité cutanée est bien démontré [niveau de preuve 1]. Le risque de zona n'est pas majoré sous corticothérapie inhalée dans la BPCO, au contraire du risque de tuberculose [119] ou de mycobactériose atypique [120] [niveau de preuve 3].

1.2.2. Triple thérapie

Une autre question est l'apport de la « triple thérapie » (association fixe corticostéroïde inhalé + bêta2-agoniste longue durée + anticholinergique longue durée) par rapport à ses composantes, sachant que les rares études comparant cette approche à une association fixe seule ou au tiotropium seul ne permettent pas de conclusion robuste [121]. Leurs résultats sont en effet hétérogènes, dégageant un possible bénéfice supplémentaire sur certains critères d'évaluation (variables selon les études) [niveau de preuve 3], sans permettre d'identifier le ou les sous-groupe(s) de patients les plus à même d'en bénéficier.

1.2.3. Corticothérapie orale

La corticothérapie par voie générale ne doit plus faire partie du traitement des patients ayant une BPCO en état stable. En effet, son efficacité n'a jamais été prouvée [niveau de preuve 1], alors que plusieurs effets délétères ont été constatés [122] : elle réduit par exemple les bénéfices de la réhabilitation et de la prise en charge nutritionnelle et elle augmente la mortalité, en particulier après une exacerbation. Elle est aussi néfaste pour le fonctionnement musculaire squelettique.

1.3. Autres antiinflammatoires et traitements visant à prévenir les exacerbations

Le roflumilast, antiinflammatoire de la classe des inhibiteurs de phosphodiesterase 4 administré par voie orale, réduit (de 20 % environ) les exacerbations de BPCO chez les sujets ayant une symptomatologie de bronchite chronique, un VEMS < 50 %, et recevant un traitement par bronchodilatateur de longue durée d'action seul [niveau de preuve 1] ou associé à une corticothérapie inhalée [123]. Son rapport bénéfice-risque n'a pas été jugé suffisant pour justifier un remboursement en France. Il est disponible dans d'autres pays. Selon certaines études, les agents mucomodificateurs antioxydants [niveau de preuve 3] pourraient diminuer la fréquence et la sévérité des exacerbations [124]. L'efficacité de ces traitements nécessite toutefois d'être confirmée avant que leur utilisation dans la BPCO ne soit recommandée. Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que ces agents n'ont jamais prouvé leur efficacité sur la symptomatologie dans la BPCO. Plusieurs études ont montré un effet préventif de macrolides administrés au long cours sur la survenue d'exacerbations. Notamment, l'azithromycine (250 mg.j⁻¹) a réduit de 17 % leur fréquence dans un essai randomisé sur 1 an chez 1 142 patients [125] [niveau de preuve 1]. Il s'agissait en majorité de malades atteints de BPCO sévère. L'incidence des résistances aux macrolides augmentait au sein des germes respiratoires (sans augmentation de sa prévalence) et le traitement augmentait légèrement le risque de réduction d'acuité auditive. Le rapport bénéfice-risque et la population cible préférentielle restent donc à préciser. Une autre étude a montré un bénéfice chez les patients présentant plus de 3 exacerbations par an malgré un traitement inhalé maximal (trithérapie) [126].

1.4. Traitements à visée cardiovasculaire

Les statines pourraient (*via* des effets antiinflammatoires) réduire la mortalité liée à la BPCO et ses exacerbations, mais les données disponibles proviennent d'études observationnelles ou d'études de sous-groupes d'essais randomisés dédiés à l'évaluation d'autres agents pharmacologiques, au cours desquels la prescription de statine était guidée par le contexte cardiovasculaire [127] [niveau de preuve 3]. En revanche, chez des malades sans indication cardiovasculaire, une statine n'a pas d'effet sur la mortalité ou les exacerbations de BPCO [128].

Les textes d'AMM font état d'une contreindication des bêtabloquants dans les BPCO sévères. Il est toutefois démontré que ces agents (en choisissant les cardiosélectifs) réduisent la mortalité chez les sujets atteints de BPCO et de cardiopathie ischémique (en postinfarctus) [niveau de preuve 1] et ne sont pas associés à des effets respiratoires délétères [129] ; l'effet protecteur cardiovasculaire pourrait même être plus marqué que chez les sujets sans BPCO, ceci pouvant s'expliquer par le constat que la présence d'une BPCO aggrave le pronostic postsyndrome coronarien aigu [130] [niveau de preuve 3]. Ils pourraient même, eux aussi, réduire les décès et exacerbations en rapport avec la BPCO, mais là encore les seules données en faveur ne sont qu'observationnelles [131] [niveau de preuve 3].

1.5. Vaccination

La vaccination antigrippale réduit de 50 % environ la morbidité et la mortalité secondaires à la grippe chez les patients atteints d'une BPCO [niveau de preuve 1]. Elle est donc recommandée.

L'intérêt de la vaccination contre le pneumocoque est moins bien établi ; des études ont montré qu'elle préviendrait le risque de pneumonie (en particulier avec bactériémie) chez les patients de plus et de moins de 65 ans et ceux dont la BPCO est sévère, avec une réduction de la mortalité chez les sujets âgés. Toutefois, ces effets ne se confirment pas statistiquement dans une méta-analyse du groupe Cochrane [132] [niveau de preuve 2]. Les vaccins polysaccharidiques 7- ou 13-valents conjugués sont associés à une meilleure réponse immunologique à long terme que le 23-valents non conjugués [133].

1.6. Substitution en alpha1-antitrypsine

Chez les malades porteurs d'un déficit de cette antiprotéase, la substitution pourrait avoir un intérêt sur le déclin du VEMS et la mortalité [niveau de preuve 3], mais les démonstrations à haut niveau de preuve n'ont montré d'effet significatif que sur la densité pulmonaire scanographique [82] [niveau de preuve 2].

2. Traitements non pharmacologiques

2.1. Réhabilitation respiratoire

La réhabilitation est un ensemble de moyens proposés au patient atteint d'une maladie respiratoire chronique pour réduire le handicap et améliorer la qualité de vie. Elle a pour objectif principal de maintenir dans la durée un niveau d'activités physiques quotidiennes jugé nécessaire à la santé physique et psychique du patient, de façon à diminuer les conséquences générales de la maladie et les coûts de santé. Elle comporte un réentraînement à l'exercice adapté à la capacité fonctionnelle du patient, une ETP personnalisée, de la kinésithérapie respiratoire, une aide au sevrage tabagique et une prise en charge nutritionnelle et psychosociale. Elle peut donc nécessiter une équipe multidisciplinaire [1].

De manière générale, les programmes de « prise en charge intégrée » / « *disease management* » multidisciplinaires, quoique hétérogènes dans leurs composantes d'une étude à l'autre, ont fait la preuve de leur efficacité en termes de qualité de vie, de tolérance à l'exercice, de risque d'hospitalisation [134].

La prescription personnalisée du programme repose sur une évaluation standardisée comprenant au minimum un ECG d'effort et, si possible, une épreuve d'effort cardiorespiratoire complète. L'efficacité de ces programmes a été démontrée dans la BPCO quelle que soit sa sévérité [135] [niveau de preuve 1], avec notamment un effet majeur de prévention des exacerbations et une réduction de la mortalité postexacerbation [136]. La vraie difficulté est une mise en œuvre très insuffisante en pratique [93,94] et qui contraste avec un niveau de preuve maximal [137]. Elle est indiquée chez les patients dyspnéiques avec un retentissement de la dyspnée sur la vie quotidienne malgré un traitement optimal.

Les deux composantes essentielles de la réhabilitation sont le réentraînement et l'ETP. Les modalités du réentraînement peuvent être variables en termes de nombre, de fréquence et de durée des séances. Le réentraînement doit porter sur les membres supérieurs et inférieurs, selon deux modalités : endurance et résistance. Il peut comporter le réentraînement des muscles inspiratoires si la $P_{i_{max}}$ est inférieure à 60 cmH₂O. De même, chez les patients les plus sévères, un réentraînement sous oxygène, ventilation non invasive ou sous héliox pourra être proposé au moins au début de celui-ci.

L'ETP avec pour objectif principal l'autogestion du patient de sa pathologie, a fait la preuve *i.* de son efficacité sur la qualité de vie et le risque d'hospitalisation [138] et *ii.* d'un rapport coût-efficacité favorable, notamment après une exacerbation hospitalisée, et ce d'autant qu'elle encourage l'exercice [139] [niveau de preuve 1]. Elle comporte des entretiens individuels et des séances

collectives, avec l'utilisation d'outils pédagogiques. L'ETP s'intègre dans le parcours de soins du patient atteint de maladie chronique mais le stage de réhabilitation respiratoire constitue souvent son début. Elle nécessite une équipe formée à l'ETP. Un programme d'ETP répond à un cahier des charges national et est soumis à une autorisation de l'agence régionale de la Santé. L'apprentissage isolé de l'application d'un plan d'action contre une exacerbation entraîne une augmentation de la consommation d'antibiotiques ou de corticoïdes, et un taux d'hospitalisation identique [140]. L'ETP ne doit donc pas se limiter à cet apprentissage mais bien être réalisée de façon globale, centrée sur les besoins du patient.

Une autre composante de la réhabilitation respiratoire est la prise en charge nutritionnelle, qui doit, au minimum, compenser l'augmentation des dépenses énergétiques induite par le réentraînement. Combinée aux autres éléments de la réhabilitation respiratoire, elle est de nature à améliorer la tolérance à l'effort, la composition corporelle chez les patients avec BPCO GOLD II à IV [141] [niveau de preuve 1] et réduire dans certaines situations (GOLD IV) la mortalité [142] [niveau de preuve 3]. La valeur pronostique de l'IMC conduit à ne pas essayer de faire maigrir les patients atteints de BPCO.

La réhabilitation respiratoire se fait en deux phases : le stage qui a une durée limitée dans le temps et l'après-stage qui dure toute la vie du patient. Pendant cet après-stage, l'activité physique du patient doit être adaptée à son état de santé et à ses goûts : la marche nordique [143], le taïchi [144] et le chant [145] ont validé leurs résultats. Une difficulté actuelle est la prise en charge des besoins déterminés lors du diagnostic éducatif dans le cadre du parcours de soins du patient. Tous les intervenants possibles doivent être imaginés, correspondant aux souhaits du patient : associations de patients, clubs sportifs, clubs de loisirs, etc.

2.2. Oxygénothérapie de longue durée

Les indications de l'oxygénothérapie de longue durée, chez les patients ayant une BPCO, s'appuient principalement sur les résultats de 2 études multicentriques, l'étude nord-américaine NOTT et l'étude britannique MRC [146]. Il a ainsi été montré que l'oxygénothérapie améliorait l'espérance de vie [niveau de preuve 1] et ce d'autant plus qu'elle était plus longtemps pratiquée dans le nyctémère ($> 15 \text{ h.j}^{-1}$) [niveau de preuve 2]. L'oxygénothérapie améliore également la qualité de vie en augmentant la tolérance à l'effort, en réduisant le nombre d'hospitalisations et en améliorant les performances neuropsychiques [niveau de preuve 2]. Il en découle qu'une oxygénothérapie de longue durée est indiquée chez les patients atteints de BPCO lorsque, à distance d'un épisode aigu et sous réserve d'un traitement optimal, 2 mesures de gaz du sang artériel en air ambiant à au moins 3 semaines d'intervalle ont montré une PaO_2 diurne $\leq 55 \text{ mmHg}$ ($\leq 7,3 \text{ kPa}$) [niveau de preuve 2]. Chez les patients dont la PaO_2 diurne est comprise entre 56 et 59 mmHg (entre 7,4 et 7,9 kPa), l'oxygénothérapie de longue durée est indiquée uniquement en présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants : hypertension pulmonaire (HTP), aggravation de l'hypoxémie au cours du sommeil et/ou polyglobulie [niveau de preuve 2].

L'objectif de l'oxygénothérapie de longue durée est d'obtenir une PaO_2 diurne au repos $> 60 \text{ mmHg}$ ($> 8,0 \text{ kPa}$) [niveau de preuve 3]. L'oxygénothérapie doit être suivie pendant plus de 15 h.j^{-1} et, si possible, pendant 18 h.j^{-1} , sans interruption prolongée. Une surveillance au moins semestrielle des patients sous oxygénothérapie de longue durée est nécessaire [1].

Les bénéfices de l'oxygénothérapie de déambulation sont débattus : elle améliore l'oxygénation mais ses effets sur la tolérance à l'exercice et la qualité de vie sont réels mais inconstants, de sorte que de nombreux patients ne parviennent pas à l'accepter [147].

2.3. Ventilation non invasive au long cours

Elle peut s'effectuer à domicile avec un masque nasal ou un masque bucconasal chez des patients en état stable ou au décours d'une exacerbation. Bien appliquée (avec une réduction significative de la capnie), elle augmenterait l'espérance de vie [148] [niveau de preuve 2]. Des études ont également montré qu'elle diminuerait le nombre d'exacerbations et améliorerait la qualité de la vie [niveau de preuve 3]. En pratique, la ventilation au long cours est recommandée après l'échec du sevrage d'une ventilation instaurée au cours d'une exacerbation, ou en cas d'hospitalisations répétées pour décompensations hypercapniques, avec persistance d'une hypercapnie notable à l'état stable. Lorsqu'il existe une association d'une BPCO et d'un SAHOS, la ventilation non invasive diminue le risque d'hospitalisation pour exacerbation et le risque de décès [niveau de preuve 3].

2.4. Traitements chirurgicaux, réduction de volume endoscopique

La chirurgie de réduction du volume pulmonaire consiste à réséquer 25 à 30 % du parenchyme pulmonaire, là où les lésions emphysémateuses sont les plus importantes.

En réduisant le volume pulmonaire, elle tente de restituer en partie la pression de rétraction pulmonaire et de diminuer la distension dynamique. L'objectif clinique est d'améliorer la dyspnée et la tolérance à l'exercice. Il est important de souligner que cette amélioration est temporaire et que la chirurgie de réduction du volume pulmonaire ne fait que retarder le cours évolutif de la maladie [niveau de preuve 3]. En effet, à long terme (2 à 4 ans), le gain fonctionnel obtenu après la chirurgie est souvent perdu. Ce type de chirurgie ne peut être réalisé que dans des centres spécialisés, après une évaluation très précise de l'état des patients, et elle ne s'applique pas à ceux dont l'emphysème est extrêmement sévère. En effet, lorsque le VEMS et la DLCO sont très abaissés (< 20 % des valeurs prédites) et que l'emphysème est relativement homogène dans sa distribution, la chirurgie augmente le risque de mortalité au cours des 30 jours qui suivent l'opération [87] [niveau de preuve 2]. De plus, dans ce cas, pour les « survivants » à la chirurgie, le bénéfice fonctionnel est minime, voire nul. Le groupe bénéficiant le plus de la chirurgie sur le plan symptomatique est celui des malades ayant un emphysème prédominant aux sommets et une capacité d'exercice faible au départ (< 25 W chez la femme, < 40 W chez l'homme). Dans ce sous-groupe, un bénéfice en termes de survie a même été noté chez les sujets opérés [87]. À l'inverse, le risque de décès au cours du suivi est plus élevé chez les malades ayant un emphysème ne prédominant pas aux lobes supérieurs et ayant une capacité d'exercice plus élevée. Dans les deux groupes intermédiaires (emphysème à prédominance apicale avec capacité d'exercice élevée, ou sans prédominance apicale avec capacité d'exercice basse), les proportions de malades bénéficiant d'une amélioration significative de la qualité de vie sont plus élevées en cas de chirurgie qu'avec le traitement médical [niveau de preuve 2].

Plusieurs techniques de réduction de volume par voie endobronchique se sont récemment développées, avec pour objectif l'obtention d'une efficacité clinique aussi importante que les techniques chirurgicales, mais au prix d'une mortalité et d'une morbidité inférieures. Elles reposent sur différents concepts : modification du flux aérien locorégional par blocage au moyen de valves unidirectionnelles [149], de vapeur thermique [150] ou de colle biologique [151], création d'une communication par *bypass* entre les zones emphysémateuses et les bronches ou insertion de spirales (*coils*) à mémoire de forme [152-154]. Les résultats de ces études randomisées ont été décevants pour les *bypass* mais ont montré une efficacité pour les valves chez les patients dépourvus de ventilation collatérale lobaire [149]. Les spirales à mémoire de forme apportent également une amélioration sur le TDM6 [152-154]. Les premiers résultats avec la colle biologique ou la vapeur thermique vont dans le sens d'une efficacité mais demandent à être confirmés.

À un stade très avancé de la maladie, la transplantation pulmonaire peut être discutée sous

réserve de satisfaire les critères de sélection. Cette intervention améliore la qualité de vie des patients et selon leur degré de gravité peut apporter un bénéfice de survie [niveau de preuve 2]. Il peut s'agir d'une transplantation monopolmonaire (TMP) ou TBP séquentielle, cette dernière conférant un petit avantage de survie après ajustement sur les facteurs confondants [niveau de preuve 2]. La survie attendue est de 80 % à 1 an et de 50 % à 5 ans [niveau de preuve 2]. Déterminer le moment où il faut discuter l'indication de la transplantation n'est pas aisé. Des critères prenant en compte les divers facteurs pronostiques connus de la BPCO ont été proposés pour aider les cliniciens [155] [niveau de preuve 3].

La prévention

La prévention de la BPCO et de son aggravation repose avant tout sur celle du tabagisme et l'aide à son arrêt, le cas échéant, suivant les mêmes règles que dans la population générale. Les approches médicamenteuses utilisées sont la substitution nicotinique, la varénicline, le bupropion [156]. Les études spécifiquement dédiées à l'effet d'interventions psychosociales sur le sevrage tabagique chez des patients atteints de BPCO sont rares et hétérogènes, suggérant un effet bénéfique sans pouvoir atteindre la signification statistique [157] [niveau de preuve 2].

La prévention repose aussi sur la connaissance des autres facteurs de risque environnementaux évitables (professionnels, domestiques, infections de l'enfance, etc.) [158].

Conclusion

La prise en charge de la BPCO repose sur un arsenal thérapeutique qui s'étend. Mais la plupart des nouveaux produits à venir appartiennent à des familles déjà bien connues ou les associent. Il n'existe pour l'heure aucun traitement susceptible de modifier en profondeur l'histoire naturelle de la maladie, qu'il s'agisse de la progression du remodelage bronchique ou de la destruction emphysemateuse. Le développement de nouvelles approches bénéficiera peut-être d'une meilleure caractérisation des malades, tant clinique que biologique. D'ici là, les praticiens et la recherche clinique doivent optimiser l'utilisation des traitements existants sur la base des niveaux de preuve disponibles. La prévention reposant notamment sur la lutte contre le tabagisme est primordiale.

Bibliographie

1. SPLF. Recommandations 2009 pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 2010 ; 22 : 522-48.
2. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. <http://www.goldcopd.com>.
3. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, *et al*. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 111-22.
4. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, FitzGerald JM, *et al*. ; CanCOLD Collaborative Research Group. Exacerbation-like respiratory symptoms in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: results from a population-based study. *Thorax* 2014 ; 69 : 709-17.
5. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, *et al*. ; SPIROMICS Research Group. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1811-21.
6. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA, *et al*. ; Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015 ; 175 : 1539-49.
7. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, *et al*. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010 ; 11 : 122.
8. Roche N. [Position of the French Language Society of Pulmonology regarding the 2011 version of the GOLD document]. *Rev Mal Respir* 2012 ; 29 : 637-9.
9. Marciniak SJ, Lomas DA. Genetic susceptibility. *Clin Chest Med* 2014 ; 35 : 29-38.
10. Castaldi PJ, Cho MH, San José Estépar R, McDonald M-LN, Laird N, Beaty TH, *et al*. ; COPDGene Investigators. Genome-wide association identifies regulatory loci associated with distinct local histogram emphysema patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 ; 190 : 399-409.
11. Castaldi PJ, Cho MH, Litonjua AA, Bakke P, Gulsvik A, Lomas DA, *et al*. ; COPDGene and Eclipse Investigators. The association of genome-wide significant spirometric loci with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011 ; 45 : 1147-53.
12. Vucic EA, Chari R, Thu KL, Wilson IM, Cotton AM, Kennett JY, *et al*. DNA methylation is globally disrupted and associated with expression changes in chronic obstructive pulmonary disease small airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014 ; 50 : 912-22.
13. Schamberger AC, Mise N, Meiners S, Eickelberg O. Epigenetic mechanisms in COPD: implications for pathogenesis and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2014 ; 9 : 609-28.
14. Deslee G, Woods JC, Moore C, Conradi SH, Gierada DS, Atkinson JJ, *et al*. Oxidative damage to nucleic acids in severe emphysema. *Chest* 2009 ; 135 : 965-74.
15. Osei ET, Florez-Sampedro L, Timens W, Postma DS, Heijink IH, Brandsma C-A. Unravelling the complexity of COPD by microRNAs: it's a small world after all. *Eur Respir J* 2015 ; 46 : 807-18.
16. Pinkerton KE, Harbaugh M, Han MK, Jourdan Le Saux C, Van Winkle LS, Martin WJ, *et al*. Women and lung disease. Sex differences and global health disparities. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 192 : 11-6.
17. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 180 : 3-10.
18. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, *et al*. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 891-7.
19. Vestbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006 ; 61 : 86-8.
20. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, *et al*. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 693-718.
21. 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.
22. Underner M, Urban T, Perriot J, Peiffer G, Meurice J-C. [Cannabis use and impairment of respiratory function]. *Rev Mal Respir* 2013 ; 30 : 272-85.
23. Forey BA, Thornton AJ, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. *BMC Pulm Med* 2011 ; 11 : 36.
24. Diaz-Guzman E, Aryal S, Mannino DM. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Clin Chest Med* 2012 ; 33 : 625-36.
25. Fishwick D, Sen D, Barber C, Bradshaw L, Robinson E, Sumner J, COPD Standard Collaboration Group. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med Oxf Engl* 2015 ; 65 : 270-82.

26. Varraso R, Willett WC, Camargo CA Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol* 2010 ; 171 : 776-84.
27. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller K-C, Schaper M, Sack A-L, *et al.* Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 192 : 295-306.
28. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1304-9.
29. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, *et al.* The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2645-53.
30. Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, Snoeck-Stroband JB, ten Hacken NH, Hiemstra PS, *et al.* Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax* [Internet] 2005 ; Available from: PM:16055612.
31. Willemsse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, Lesman-Leegte IG, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 835-45.
32. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet] 2006 ; Available from: PM:16474030.
33. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation and FEV1 decline in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet] 2006 ; Available from: PM:16456141.
34. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, *et al.* Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1567-75.
35. Tam A, Sin DD. Pathobiologic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 2012 ; 96 : 681-98.
36. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011 ; 6 : 413-21.
37. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res* 2006 ; 7 : 53.
38. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 46 : 28s-32s.
39. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, *et al.* ; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 185 : 44-52.
40. Langer D, Ciavaglia CE, Neder JA, Webb KA, O'Donnell DE. Lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms, clinical implications and treatment. *Expert Rev Respir Med* 2014 ; 8 : 731-49.
41. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 622-9.
42. O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam Y-M, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Forkert L, *et al.* Effects of body mass index on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest* [Internet] 2011 ; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310838>.
43. Visca D, Aiello M, Chetta A. Cardiovascular function in pulmonary emphysema. *BioMed Res Int* 2013 ; 2013 : 184678.
44. Stone IS, Barnes NC, James W-Y, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, *et al.* Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016 ; 193 : 717-26.
45. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, *et al.* ; Canadian Respiratory Research Network. Pulmonary gas exchange abnormalities in mild chronic obstructive pulmonary disease. Implications for dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 191 : 1384-94.
46. Thirapatarapong W, Armstrong HF, Thomashow BM, Bartels MN. Differences in gas exchange between severities of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2013 ; 186 : 81-6.
47. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, *et al.* Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : D109-16.
48. Poon C-S, Tin C, Song G. Submissive hypercapnia: why COPD patients are more prone to CO₂ retention than heart failure patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2015 ; 216 : 86-93.
49. Evans RA, Morgan MDL. The systemic nature of chronic lung disease. *Clin Chest Med* 2014 ; 35 : 283-93.
50. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014 ; 35 : 101-30.
51. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, Tal-Singer R, Silverman EK, Vestbo J, *et al.* ; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015 ; 12 : 303-12.
52. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 2015 ; 90 : 121-7.

53. Rabinovich RA, MacNee W. Should we treat chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular disease? *Expert Rev Respir Med* 2015 ; 9 : 459-72.
54. Sanders KJC, Kneppers AEM, van de Boel C, Langen RCJ, Schols AMWJ. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016 ; 7 : 5-22.
55. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis* 2015 ; 7 : E418-38.
56. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T, *et al.* An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014 ; 44 : 1521-37.
57. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJA, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, *et al.* Risk of frailty in elderly with COPD: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016 ; 71 : 689-95.
58. Jones SE, Maddocks M, Kon SSC, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, *et al.* Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015 ; 70 : 213-8.
59. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 ; 11 : 637-48.
60. Vasquez A, Logomarsino JV. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease and the potential role of iron deficiency. *COPD* 2016 ; 13 : 100-9.
61. Torres-Sánchez I, Rodríguez-Alzueta E, Cabrera-Martos I, López-Torres I, Moreno-Ramírez MP, Valenza MC. Cognitive impairment in COPD: a systematic review. *J Bras Pneumol Publicação O Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia* 2015 ; 41 : 182-90.
62. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013 ; 144 : 766-77.
63. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med* 2011 ; 9 : 7.
64. López-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Soriano JB. Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994-2010: a joinpoint regression analysis. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2 : 54-62.
65. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012 ; 380 : 2095-128.
66. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006 ; 61 : 935-9.
67. Fuhrman C, Delmas M-C. [Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France]. *Rev Mal Respir* 2010 ; 27 : 160-8.
68. Fuhrman C, Roche N, Vergnenègre A, Zureik M, Chouaid C, Delmas M-C. Hospital admissions related to acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in France, 1998-2007. *Respir Med* 2011 ; 105 : 595-601.
69. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *Jama* 2005 ; 294 : 1255-9.
70. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, *et al.* 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 351-64.
71. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet Lond Engl* 2013 ; 381 : 133-41.
72. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, *et al.* COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 2008 ; 32 : 844-53.
73. Dijk WD van, Bemt L van den, Haak-Rongen S van den, Bischoff E, Weel C van, Veen JCCM in 't, *et al.* Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res* 2011 ; 12 : 151.
74. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, Buist SA, Jenkins C, Hutton J, *et al.* COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health* 2011 ; 11 : 612.
75. OMS. La bronchopneumopathie chronique obstructive [Internet]. OMS ; 2016. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/fr/>.
76. Gibson GJ, Loddiken R, Lundback B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 559-63.
77. Laurendeau C, Chouaid C, Roche N, Terrioux P, Gourmelen J, Detournay B. [Management and costs of chronic pulmonary obstructive disease in France in 2011]. *Rev Mal Respir* 2015 ; 32 : 682-91.
78. Biron E, Carre P, Chanez P, Crestani B, Cretin C, Dautzenberg B, *et al.* Plan d'action BPCO 2005-2010. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 Spec No 3 : 859-55.
79. Kotz D, Nelemans P, Van Schayck CP, Wesseling GJ. External validation of a COPD diagnostic questionnaire. *Eur Respir J* 2008 ; 31 : 298-303.
80. Sichletidis L, Spyros D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V, *et al.* A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6® flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group* 2011 ; 20 : 184-9, 1 p following 189.
81. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, Quanjer PH, Van Ness PH, Concato J. Respiratory impairment in older persons: when less means more. *Am J Med* 2013 ; 126 : 49-57.
82. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, *et al.* ; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015 ; 386 : 360-8.

83. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, *et al.* Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015 ; 386 : 1066-73.
84. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med* 2013 ; 1 : 564-73.
85. Perez T, Garcia G, Roche N, Bautin N, Chambellan A, Chaouat A, *et al.* [Société de Pneumologie de Langue Française. Guidelines for clinical practice. Management of COPD. Update 2012 : Pulmonary function tests. Full length text]. *Rev Mal Respir* 2014 ; 31 : 263-94.
86. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182 : 598-604.
87. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 184 : 881-93.
88. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int* 2014 ; 2014 : 420134.
89. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VPM, Buijnzeel PLB, *et al.* Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 : 728-35.
90. Spruit MA, Augustin IML, Vanfleteren LE, Janssen DJA, Gaffron S, Pennings H-J, *et al.* ; CIRO+ Rehabilitation Network. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J* 2015 ; 46 : 1625-35.
91. 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.
92. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) 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.
93. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, *et al.* ; ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 192 : 1373-86.
94. Steiner MC, Roberts CM. Pulmonary rehabilitation: the next steps. *Lancet Respir Med* 2016 ; 4 : 172-3.
95. Zysman M, Chabot F, Devillier P, Housset B, Morelot-Panzini C, Roche N ; SPLF. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive en état stable. Propositions de la Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir* 2016, sous presse.
96. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; CD010177.
97. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; CD009157.
98. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; CD001104.
99. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, *et al.* Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med [Internet]* 2011 ; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21367593>.
100. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; CD009552.
101. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015 ; 79 : 695-708.
102. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; CD008989.
103. Horita N, Miyazawa N, Tomaru K, Inoue M, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist + long-acting beta agonist versus long-acting beta agonist + inhaled corticosteroid for COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respirol Carlton Vic* 2015 ; 20 : 1153-9.
104. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, *et al.* ; FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 ; 374(23) : 2222-34.
105. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, *et al.* ; SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016 ; 387 : 1817-26.
106. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006 ; 130 : 1695-703.
107. Verhamme KMC, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GGO, Sturkenboom MCJM. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler

- and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 606-15.
108. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, *et al.* ; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1491-501.
 109. Sin DD, McAlister FA, Man S, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003 ; 290 : 2301-12.
 110. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015 ; 385 : 1789-98.
 111. Dhand R, Dolovich M, Chipps B, Myers TR, Restrepo R, Farrar JR. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations. *COPD* 2012 ; 9 : 58-72.
 112. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 7 : CD002991.
 113. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 11 : CD003794.
 114. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 9 : CD006829.
 115. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, *et al.* Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013 ; 1 : 210-23.
 116. Calverley PMA, Stockley RA, Seemungal TAR, Hagan G, Willits LR, Riley JH, *et al.* Reported pneumonia in patients With COPD. *Chest* 2011 ; 139 : 505-12.
 117. Iannella H, Luna C, Waterer G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review. *Ther Adv Respir Dis* 2016 ; 10 : 235-55.
 118. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J J Gen Pract Airw Group* 2013 ; 22 : 92-100.
 119. Dong Y-H, Chang C-H, Lin Wu F-L, Shen L-J, Calverley PMA, Löfdahl C-G, *et al.* Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014 ; 145 : 1286-97.
 120. Andrzejak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013 ; 68 : 256-62.
 121. Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 6 : CD008532.
 122. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007 ; 101 : 371-7.
 123. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring U-M, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2015 ; 385 : 857-66.
 124. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014 ; 11 : 351-8.
 125. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD Jr, Criner GJ, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 689-98.
 126. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, *et al.* Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2 : 361-8.
 127. Wang M-T, Lo Y-W, Tsai C-L, Chang L-C, Malone DC, Chu C-L, *et al.* Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am J Med* 2013 ; 126 : 598-606.e2.
 128. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, *et al.* ; COPD Clinical Research Network, Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2201-10.
 129. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; CD003566.
 130. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009 ; 11 : 292-8.
 131. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, Washko GR, Budoff M, Kim Y-I, *et al.* ; COPD Gene Investigators. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016 ; 71 : 8-14.
 132. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2010 ; CD001390.
 133. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, *et al.* Long-term compara-

- tive immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2012 ; 55 : e35-44.
134. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJJ, Gussekloo J, Boland MRS, Rutten-van Molken M, *et al*. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 10 : CD009437.
 135. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; CD003793.
 136. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality - a systematic review. *Respir Res* 2005 ; 6 : 54.
 137. Lacasse Y, Cates CJ, McCarthy B, Welsh EJ. This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; ED000107.
 138. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PDLPM, Zielhuis GA, Monnikhof EM, van der Palen J, *et al*. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 3 : CD002990.
 139. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, Blissett DB, Riley RD, Sitch AJ, *et al*. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess Winch Engl* 2015 ; 19 : 1-516.
 140. Walters JA, Turnock AC, Walters EH, Wood-Baker R. Action plans with limited patient education only for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2010 ; CD005074.
 141. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, *et al*. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J* 2014 ; 44 : 1504-20.
 142. Pison CM, Cano NJ, Chérion C, Caron F, Court-Fontune I, Antonini M-T, *et al*. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax [Internet]* 2011 ; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700760>.
 143. Breyer M-K, Breyer-Kohansal R, Funk G-C, Dornhofer N, Spruit MA, Wouters EFM, *et al*. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2010 ; 11 : 112.
 144. Chan AWK, Lee A, Suen LKP, Tam WWS. Tai chi Qigong improves lung functions and activity tolerance in COPD clients: a single blind, randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2011 ; 19 : 3-11.
 145. Lord VM, Cave P, Hume VJ, Flude EJ, Evans A, Kelly JL, *et al*. Singing teaching as a therapy for chronic respiratory disease - a randomised controlled trial and qualitative evaluation. *BMC Pulm Med* 2010 ; 10 : 41.
 146. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; CD001744.
 147. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; CD000238.
 148. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, *et al*. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014 ; 2 : 698-705.
 149. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 2325-35.
 150. Herth FJF, Valipour A, Shah PL, Eberhardt R, Grah C, Egan J, *et al*. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016 ; 4 : 185-93.
 151. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, Abu-Hijleh M, Berkowitz D, Bezzi M, *et al*. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015 ; 46 : 651-62.
 152. Slebos D-J, Hartman JE, Klooster K, Blaas S, Deslee G, Gesierich W, *et al*. Bronchoscopic coil treatment for patients with severe emphysema: a meta-analysis. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2015 ; 90 : 136-45.
 153. Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, *et al*. ; REVOLENS Study Group. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* 2016 ; 315 : 175-84.
 154. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, *et al*. ; RENEW Study Research Group. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016 ; 315 : 2178-89.
 155. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, *et al*. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1156-63.
 156. Thabane M ; COPD Working Group. Smoking cessation for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012 ; 12(4) : 1-50.
 157. Pires-Yfantouda R, Absalom G, Clemens F. Smoking cessation interventions for COPD: a review of the literature. *Respir Care* 2013 ; 58 : 1955-62.
 158. Roche N. The need to increase awareness of the risk factors of COPD. *Expert Rev Respir Med* 2016 ; 10 : 733-7.